

Звіт про клінічне випробування № 1 (А (160455))

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДЕКАГРЕЛ таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 60 мг, 90 мг
2. Заявник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	А (160455): Перехресне порівняльне дослідження біодоступності однократної дози лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг, і препарату Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг, у здорових добровольців натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	А (160455): Клінічне: 20.02.2017 – 28.02.2017 Біоаналітичне: 02.03.2017 – 07.03.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада

9. Кількість досліджуваних	A (160455): Отримали препарат дослідження: 26 Завершили дослідження: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	A (160455): Оцінка та порівняння біодоступності та, відповідно, оцінка швидкості та ступеня абсорбції лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (досліджуваний препарат), і препарату Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (препарат порівняння), які застосовували у вигляді 1 таблетки, вкритої плівковою оболонкою, по 90 мг натще.
11. Дизайн клінічного випробування	A (160455): Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне дослідження (з двома варіантами лікування, з маскуванням даних для працівників лабораторії) біодоступності однократної дози лікарського засобу.
12. Основні критерії включення	Пацієнти мали бути здоровими дорослими чоловіками та жінками, які не палять (не вживали тютюну чи нікотинових виробів протягом шести місяців до скринінгу), віком від 18 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 18,5 та < 30,0 кг/м ² і масою тіла ≥ 50,0 кг для чоловіків і ≥ 45,0 кг для жінок. Процедури скринінгу включали надання інформованої згоди, оцінку на відповідність критеріям включення/невключення, збір загальноомедичного та медикаментозного анамнезу, збір демографічних даних, вимірювання параметрів тіла та показників життєво важливих функцій, електрокардіограма в 12 відведеннях (ЕКГ), фізикальне обстеження, аналіз сечі на наркотики, аналіз сечі на котинін у сечі, аналіз сечі на вагітність (для жінок), клінічні лабораторні дослідження (біохімічний аналіз, загальний аналіз крові, серологічний аналіз, коагулограма та аналіз сечі). Усі пацієнти відповідали всім критеріям включення та жодному критерію невиключення, описаним у протоколі, тому їх було визнано такими, що можуть взяти участь у цьому дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	A (160455): Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.», Польща) Спосіб застосування: Перорально, натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	A (160455): Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг («АстраЗенека АБ», Швеція) Спосіб застосування: Перорально, натще
15. Супутня терапія	Н/З

16. Критерії оцінки ефективності	Встановлення біоеквівалентності розрахований 90%-й ДІ для співвідношення середніх геометричних значень показників AUC_t і C_{max} для рацемічного тикагрелолу має бути в діапазоні 80,00–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), вимірювання показників життєво важливих функцій і стандартні лабораторні дослідження.
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Параметричний дисперсійний аналіз значень AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $T_{1/2\text{el}}$ і K_{el}; геометричні довірчі інтервали (ДІ) значень AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max}; і непараметричний критерій (Вілкоксона) для показника T_{max}; • Фактори моделі дисперсійного аналізу: послідовність, пацієнт у послідовності, період та отримуване лікування; • Логарифмічно перетворені параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. <p>Критерії біоеквівалентності тикагрелолу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • геометричний 90%-й ДІ співвідношення (A/B) середніх значень, визначених методом найменших квадратів під час дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених показників AUC_{0-t} і C_{max} має бути в діапазоні 80,00–125,00%

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Усі пацієнти належали до європеїдної раси. Більшість пацієнтів у популяції для оцінки безпечності були жінками (70,8%), нелатиноамериканського або латиноамериканського походження (83,3%) із середнім віком 48 років і середнім ІМТ 24,79 кг/м ² . Дисбалансу між групами лікування не виникло, оскільки дослідження було перехресним.
--	--

Таблиця 14.1-2 Резюме даних демографічних характеристик і параметрів популяції для оцінки фармакокінетики																																																																																														
Категорія	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Популяція РК</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Група лікування</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">Випробувана група (А) N=24</th> <th style="text-align: center;">Контрольна група (В) N=24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Вік (років)</td> <td>Середнє ± SD</td> <td style="text-align: center;">37 ± 11</td> <td style="text-align: center;">37 ± 11</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td style="text-align: center;">18–61</td> <td style="text-align: center;">18–61</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td style="text-align: center;">34</td> <td style="text-align: center;">34</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Вікові групи</td> <td><18</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>18–40</td> <td style="text-align: center;">17 (70,8%)</td> <td style="text-align: center;">17 (70,8%)</td> </tr> <tr> <td>41–64</td> <td style="text-align: center;">7 (29,2%)</td> <td style="text-align: center;">7 (29,2%)</td> </tr> <tr> <td>65–75</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>>75</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіча</td> <td style="text-align: center;">5 (20,8%)</td> <td style="text-align: center;">5 (20,8%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td style="text-align: center;">19 (79,2%)</td> <td style="text-align: center;">19 (79,2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Раса</td> <td>Монголоїдна</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна/афроамериканці</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна</td> <td style="text-align: center;">24 (100%)</td> <td style="text-align: center;">24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Етнічна приналежність</td> <td>Не іспанське або латиноамериканське походження</td> <td style="text-align: center;">22 (91,7%)</td> <td style="text-align: center;">22 (91,7%)</td> </tr> <tr> <td>Іспанське або латиноамериканське походження</td> <td style="text-align: center;">2 (8,3%)</td> <td style="text-align: center;">2 (8,3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ІМТ (кг/м²)</td> <td>Середнє ± SD</td> <td style="text-align: center;">25,19 ± 2,84</td> <td style="text-align: center;">25,19 ± 2,84</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td style="text-align: center;">18,83–29,85</td> <td style="text-align: center;">18,83–29,85</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td style="text-align: center;">25,05</td> <td style="text-align: center;">25,05</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Зріст (см)</td> <td>Середнє ± SD</td> <td style="text-align: center;">164,4 ± 7,3</td> <td style="text-align: center;">164,4 ± 7,3</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td style="text-align: center;">147,1–176,0</td> <td style="text-align: center;">147,1–176,0</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td style="text-align: center;">163,8</td> <td style="text-align: center;">163,8</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Маса тіла (кг)</td> <td>Середнє ± SD</td> <td style="text-align: center;">68,03 ± 8,61</td> <td style="text-align: center;">68,03 ± 8,61</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td style="text-align: center;">52,20–86,00</td> <td style="text-align: center;">52,20–86,00</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td style="text-align: center;">69,70</td> <td style="text-align: center;">69,70</td> </tr> </tbody> </table>			Популяція РК		Група лікування				Випробувана група (А) N=24	Контрольна група (В) N=24	Вік (років)	Середнє ± SD	37 ± 11	37 ± 11	Діапазон	18–61	18–61	Медіана	34	34	Вікові групи	<18	0	0	18–40	17 (70,8%)	17 (70,8%)	41–64	7 (29,2%)	7 (29,2%)	65–75	0	0	>75	0	0	Стать	Чоловіча	5 (20,8%)	5 (20,8%)	Жіноча	19 (79,2%)	19 (79,2%)	Раса	Монголоїдна	0	0	Негроїдна/афроамериканці	0	0	Європеїдна	24 (100%)	24 (100%)	Інше	0	0	Етнічна приналежність	Не іспанське або латиноамериканське походження	22 (91,7%)	22 (91,7%)	Іспанське або латиноамериканське походження	2 (8,3%)	2 (8,3%)	ІМТ (кг/м²)	Середнє ± SD	25,19 ± 2,84	25,19 ± 2,84	Діапазон	18,83–29,85	18,83–29,85	Медіана	25,05	25,05	Зріст (см)	Середнє ± SD	164,4 ± 7,3	164,4 ± 7,3	Діапазон	147,1–176,0	147,1–176,0	Медіана	163,8	163,8	Маса тіла (кг)	Середнє ± SD	68,03 ± 8,61	68,03 ± 8,61	Діапазон	52,20–86,00	52,20–86,00	Медіана	69,70	69,70
				Популяція РК																																																																																										
		Група лікування																																																																																												
		Випробувана група (А) N=24	Контрольна група (В) N=24																																																																																											
Вік (років)	Середнє ± SD	37 ± 11	37 ± 11																																																																																											
	Діапазон	18–61	18–61																																																																																											
	Медіана	34	34																																																																																											
Вікові групи	<18	0	0																																																																																											
	18–40	17 (70,8%)	17 (70,8%)																																																																																											
	41–64	7 (29,2%)	7 (29,2%)																																																																																											
	65–75	0	0																																																																																											
	>75	0	0																																																																																											
Стать	Чоловіча	5 (20,8%)	5 (20,8%)																																																																																											
	Жіноча	19 (79,2%)	19 (79,2%)																																																																																											
Раса	Монголоїдна	0	0																																																																																											
	Негроїдна/афроамериканці	0	0																																																																																											
	Європеїдна	24 (100%)	24 (100%)																																																																																											
	Інше	0	0																																																																																											
Етнічна приналежність	Не іспанське або латиноамериканське походження	22 (91,7%)	22 (91,7%)																																																																																											
	Іспанське або латиноамериканське походження	2 (8,3%)	2 (8,3%)																																																																																											
ІМТ (кг/м²)	Середнє ± SD	25,19 ± 2,84	25,19 ± 2,84																																																																																											
	Діапазон	18,83–29,85	18,83–29,85																																																																																											
	Медіана	25,05	25,05																																																																																											
Зріст (см)	Середнє ± SD	164,4 ± 7,3	164,4 ± 7,3																																																																																											
	Діапазон	147,1–176,0	147,1–176,0																																																																																											
	Медіана	163,8	163,8																																																																																											
Маса тіла (кг)	Середнє ± SD	68,03 ± 8,61	68,03 ± 8,61																																																																																											
	Діапазон	52,20–86,00	52,20–86,00																																																																																											
	Медіана	69,70	69,70																																																																																											
<p>ФК — фармакокінетика; N — кількість спостережень; SD — стандартне відхилення; ІМТ — індекс маси тіла. Інше: Представники різних рас, американські індіанці або представники корінного населення Аляски, корінні жителі Гавайських островів або інших тихоокеанських островів (докладніше див. додаток 16.2.4). Випробувана група (А) = «Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща, тикагрелор 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 90 мг. Контрольна група (В) = «АстраЗенека АБ», Швеція (Брилік®), тикагрелор 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 90 мг.</p>																																																																																														
<p>Повний перелік усіх індивідуальних демографічних даних наведено в Додатку 16.2.4 (Звіт про клінічне дослідження [ЗКД]).</p>																																																																																														

20. Результати ефективності	Дані параметри увійшли в межі 90 % довірчого інтервалу 80-1225 %.
-----------------------------	---

21. Результати безпеки	<p>A (160455): Усього п'ять із 26 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція для оцінки безпечності), повідомили про шість побічних реакцій, що виникли під час лікування (ПРПЛ). Розподіл за групами лікування виглядає таким чином: про одну ПРПЛ повідомили 4,0% (n = 1) із 25 пацієнтів, які отримували препарат А, і про п'ять ПРПЛ повідомили 16,0% (n = 4) із 25 пацієнтів, які отримували препарат В. ПРПЛ, про яку повідомляли найчастіше, був «головний біль», про який повідомили 7,7% (n = 2) пацієнтів із популяції для оцінки безпечності. Згідно з опублікованими даними, під час застосування тикагрелору надходили повідомлення про головний біль. Незважаючи на варіації між препаратами, які спостерігалися у пацієнтів із ПР, проблеми з безпекою не відзначаються. Загальна кількість пацієнтів, які повідомили про ПРПЛ, і загальна кількість ПРПЛ, про які повідомили після застосування кожного препарату, були низькими, і під час порівняння результатів щодо кожної ПР, що відповідала терміну переважного використання згідно з медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA-PT), між препаратами не було виявлено значущих відмінностей. Варіації між препаратами, які спостерігалися у пацієнтів із ПР, зазвичай спостерігаються в таких клінічних дослідженнях через коротку тривалість дослідження, невелику популяцію та одну дозу, яку застосовують під час кожного періоду. Спостережувані відмінності між препаратами можуть бути віднесені до випадкового ефекту та вважатися незначними. Ступінь тяжкості усіх шістьох ПРПЛ оцінили як легкий. Із шести повідомлених ПРПЛ зв'язок п'яти із досліджуваними препаратами оцінили як «Немає обгрунтованої ймовірності», і однієї — як «Обгрунтована ймовірність».</p> <p>Під час цього дослідження не було зареєстровано випадків летальних наслідків, серйозних або значущих ПР. Під час дослідження в одного пацієнта зафіксовано клінічно значущі результати лабораторних досліджень; однак дані усіх інших пацієнтів, які виконували процедури завершення дослідження (включно з результатами лабораторних досліджень і вимірюванням показників життєво важливих функцій), підтвердили відсутність значущих змін у стані здоров'я пацієнта.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>A (160455): На підставі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг, є біоеквівалентним препарату порівняння Брилік® на тлі застосування 1 таблетки, вкритої оболонкою, по 90 мг натще. Обидва препарати добре переносилися, не спричиняли значних побічних реакцій і не демонстрували значущих відмінностей між профілями безпеки.</p>

Висновок: Заявник стверджує, що біоеквівалентність, продемонстрована

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



підпис

**ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.**

Звіт про клінічне випробування № 2 (В (180389))

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДЕКАГРЕЛ таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 60 мг, 90 мг
2. Заявник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	«Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	В (180389): Рандомізоване відкрите перехресне порівняльне дослідження (з двома варіантами лікування, з маскуванням даних для працівників лабораторії) біодоступності лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг, і препарату Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою (препарат порівняння), які давали у вигляді суміші подрібнених таблеток із водою здоровим добровольцям натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	В (180389): Клінічне: 20.12.2018 – 04.02.2019 Біоаналітичне: 28.01.2019 – 06.02.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада

9. Кількість досліджуваних	В (180389): Отримали препарат дослідження: 24 Завершили дослідження: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	В (180389): Оцінка та порівняння біодоступності та, відповідно, оцінка швидкості та ступеня абсорбції лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (досліджуваний препарат), і препарату Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (препарат порівняння), які застосовували у вигляді 1 таблетки, вкритої плівковою оболонкою, по 90 мг натще.
11. Дизайн клінічного випробування	В (180389): Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне дослідження (з двома варіантами лікування, з маскуванням даних для працівників лабораторії) біодоступності однократної дози лікарського засобу
12. Основні критерії включення	Пацієнти мали бути здоровими дорослими чоловіками та жінками, які не палять (не вживали тютюну чи нікотинових виробів протягом шести місяців до скринінгу), віком від 18 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 18,5 та < 30,0 кг/м ² і масою тіла ≥ 50,0 кг для чоловіків і ≥ 45,0 кг для жінок. Процедури скринінгу включали надання інформованої згоди, оцінку на відповідність критеріям включення/невключення, збір загальномедичного та медикаментозного анамнезу, збір демографічних даних, вимірювання параметрів тіла та показників життєво важливих функцій, електрокардіограма в 12 відведеннях (ЕКГ), фізикальне обстеження, аналіз сечі на наркотики, аналіз сечі на котинін у сечі, аналіз сечі на вагітність (для жінок), клінічні лабораторні дослідження (біохімічний аналіз, загальний аналіз крові, серологічний аналіз, коагулограма та аналіз сечі). Усі пацієнти відповідали всім критеріям включення та жодному критерію невиключення, описаним у протоколі, тому їх було визнано такими, що можуть взяти участь у цьому дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	В (180389): Тикагрелор, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг (Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.», Польща) [подрібнені таблетки у 240 мл води] Спосіб застосування: Перорально, натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	В (180389): Брилік® таблетки, вкриті плівкою оболонкою, по 90 мг («АстраЗенека АБ», Швеція) [подрібнені таблетки у 240 мл води] Спосіб застосування: Перорально, натще
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Встановлення біоеквівалентності розрахований 90%-й ДІ для співвідношення середніх геометричних значень показників AUC _t і C _{max} для рацемічного тикагрелолу має бути в діапазоні 80,00–125,00%.

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), вимірювання показників життєво важливих функцій і стандартні лабораторні дослідження.
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Параметричний дисперсійний аналіз значень AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_½ el і Kel; геометричні довірчі інтервали (ДІ) значень AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max}; і непараметричний критерій (Вілкоксона) для показника T_{max}; • Фактори моделі дисперсійного аналізу: послідовність, пацієнт у послідовності, період та отримуване лікування; • Логарифмічно перетворені параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. <p>Критерії біоеквівалентності тикагрелору:</p> <ul style="list-style-type: none"> • геометричний 90%-й ДІ співвідношення (A/B) середніх значень, визначених методом найменших квадратів під час дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених показників AUC_{0-t} і C_{max} має бути в діапазоні 80,00–125,00%

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Усі пацієнти належали до європеоїдної раси. Більшість пацієнтів у популяції для оцінки безпечності були жінками (70,8%), нелатиноамериканського або латиноамериканського походження (83,3%) із середнім віком 48 років і середнім ІМТ 24,79 кг/м². Дисбалансу між групами лікування не виникло, оскільки дослідження було перехресним.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дані параметри увійшли в межі 90 % довірчого інтервалу 80-125 %.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В (180389): Усього п'ять із 24 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція для оцінки безпечності), повідомили про дев'ять ПР, що виникли під час лікування (ПРПЛ). Розподіл за групами лікування виглядає таким чином: про п'ять ПРПЛ повідомили 12,5% (n = 3) із 24 пацієнтів, які отримували препарат А, і про чотири ПРПЛ повідомили 8,3% (n = 2) із 24 пацієнтів, які отримували препарат В. ПРПЛ, про яку повідомляли найчастіше, був «головний біль», про який повідомили 12,5% (n = 3) пацієнтів із популяції для оцінки безпечності. Загальна кількість ПРПЛ, про які повідомили, і загальна кількість пацієнтів, які повідомили про ПРПЛ, були подібними в обох групах лікування. Під час порівняння кількості пацієнтів із кожною ПР (що відповідала терміну переважного використання згідно з MedDRA®) між групами лікування не було виявлено значущих відмінностей. Обидва препарати добре переносилися, оскільки всі ПРПЛ мали легкий ступінь тяжкості, і більшість із них зникли протягом дня. Через загальну низьку частоту виникнення ПРПЛ жодних проблем з безпекою не очікувалося. Ступінь тяжкості усіх дев'яти ПРПЛ оцінили як легкий. Із дев'яти повідомлених ПРПЛ зв'язок шести із досліджуваними препаратами оцінили як «Обґрунтована ймовірність» і трьох — як «Немає обґрунтованої ймовірності». Під час цього дослідження не було зареєстровано випадків летальних наслідків, серйозних або значущих ПР. Під час дослідження в одного пацієнта зафіксовано клінічно значущі результати оцінки безпечності (коагулограма); однак дані пацієнтів, які виконували процедури завершення дослідження (включно з результатами лабораторних досліджень і вимірюванням показників життєво важливих функцій), підтвердили відсутність значущих змін у стані здоров'я пацієнта.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>В (180389): На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (препарат А), є біоеквівалентним препарату порівняння Брилік®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (препарат В), на тлі застосування 1 подрібненої таблетки по 90 мг натще. Усі препарати добре переносилися, не спричиняли значних побічних реакцій і не демонстрували значущих відмінностей між профілями безпеки, особливо щодо кількості та характеру ПР.</p>

Висновок Заявник стверджує, що біоеквівалентність продемонстрована.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
(НП)

[Handwritten signature]
ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ ЧУРУТА І.М.

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	DEKAGREL 60,90 mg Film-Coated Tablets
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
2) Trials conducted	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no
Ticagrelor is generic version of original product: Brilique® so no non-clinical studies have been conducted for this product. Non-clinical overview (module 2.4) has been prepared on the basis of published scientific literature.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	
2) Repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity:	
in vitro	
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-

additional studies	
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	

Applicant (Marketing Authorization Holder)



Igor Serebas
(signature)

(full name)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ З
РЕГУЛЯТОРИНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	DEKAGREL 60, 90 mg Film-Coated Tablets
2. Applicant	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
3. Manufacturer	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> No If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic medicinal product
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	<p>A (160455): Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Ticagrelor 90 mg Film-Coated Tablets and Brilique® 90mg film-coated tablets in Healthy Volunteers / Fasting State.</p> <p>B (180389): Randomized, open-label, laboratory blinded, 2-way crossover comparative bioavailability study of ticagrelor 90mg film-coated tablets and Brilique® film-coated tablets (reference) administered as crushed tablets mixed in water in healthy subjects under fasting conditions..</p>
6. Clinical trial phase	Bioequivalence study
7. Period of the clinical trial	<p>A (160455): Clinical: 2017/02/20 – 2017/02/28 Bioanalytical: 2017/03/02 - 2017/03/07</p> <p>B (180389): Clinical: 2018/12/20 – 2019/02/04 Bioanalytical: 2019/01/28 - 2019/02/06</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	<p>A (160455): Dosed: 26 Completed: 24</p> <p>B (180389): Dosed: 24 Completed: 24</p>

<p>10. Goal and secondary objectives of the clinical trial</p>	<p>A (160455): To evaluate and compare the bioavailability and therefore assessment of rate and extent of absorption of Ticagrelor 90 mg film-coated tablet (Test) versus Brilique® 90 mg film-coated tablets (Reference), administered as 1 x 90 mg film-coated tablet under fasting conditions.</p> <p>B (180389): To evaluate and compare the bioavailability and therefore assessment of rate and extent of absorption of Ticagrelor 90 mg film-coated tablet (Test) versus Brilique® 90 mg film-coated tablets (Reference), administered as 1 x 90 mg film-coated tablet under fasting conditions.</p>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>A (160455): Single centre, randomized, single-dose, open-label, laboratory-blinded, 2-way crossover bioequivalence study.</p> <p>B (180389): Single centre, randomized, single-dose, open-label, laboratory-blinded, 2-way crossover bioequivalence study</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Subjects had to be healthy, adult male and female non-smoker (no use of tobacco or nicotine products within six months prior to screening), 18 years of age and older, with body mass index (BMI) > 18.5 and < 30.0 kg/m² and body weight ≥ 50.0 kg for males and ≥ 45.0 kg for females. Screening procedures included informed consent, inclusion/exclusion criteria, medical and medication histories, demographic data, body measurements, vital signs measurements, 12-lead electrocardiogram (ECG), physical examination, urine drug screen, urine cotinine test, urine pregnancy test (female subjects), clinical laboratory tests (biochemistry, hematology, serology, coagulation, and urinalysis). All subjects were in compliance with all inclusion and no exclusion criteria described in the protocol and were judged eligible for enrolment in this study.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>A (160455): Ticagrelor 90 mg, film-coated tablets (ZF Polpharma SA, Poland) Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p> <p>B (180389): Ticagrelor 90 mg film-coated tablets (ZF Polpharma SA, Poland) [crushed tablets mixed in 240 ml of water] Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>A (160455): Brilique® 90 mg film-coated tablets (AstraZeneca AB, Sweden) Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p> <p>B (180389): Brilique® 90 mg film-coated tablets (AstraZeneca AB, Sweden) [crushed tablets mixed in 240 ml of water] Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p>

15. Concomitant therapy	NA																																																													
16. Efficacy evaluation criteria	To establish bioequivalence, the calculated 90% CI for the ratio of geometric means for AUC _t and C _{max} for racemic nebivolol should fall within 80.00%-125.00%.																																																													
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs), vital signs measurements, and standard laboratory evaluations.																																																													
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> • Parametric ANOVA on AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{½ el} and Kel; geometric confidence intervals (C.I.) for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}; and non-parametric test (Wilcoxon) for T_{max}; • Factors in the ANOVA model: sequence, subject within sequence, period and treatment; • Ln-transformed parameters: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}. <p>Criteria for bioequivalence for Ticagrelor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% geometric C.I. of the ratio (A/B) of least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} must be within 80.00% to 125.00% 																																																													
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>A (160455): Table 14.1-1 Summary of Demographics and Body Measurements Data of Subjects Included in the Safety Population</p> <table border="1" data-bbox="499 987 1422 1713"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th></th> <th>Safety Population N=26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Age (years)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>36 ± 11</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>18-61</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Age Groups</td> <td><18</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>18-40</td> <td>19 (73.1%)</td> </tr> <tr> <td>41-64</td> <td>7 (26.9%)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gender</td> <td>Male</td> <td>5 (19.2%)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>21 (80.8%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Race</td> <td>Asian</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Black/African American</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>26 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>24 (92.3%)</td> </tr> <tr> <td>Hispanic or Latino</td> <td>2 (7.7%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">BMI (kg/m²)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>25.26 ± 2.74</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>18.83-29.85</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>25.21</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Height (cm)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>164.4 ± 7.3</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>147.1-176.0</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>163.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Weight (kg)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>68.25 ± 8.43</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>52.20-86.00</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>69.70</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: Number of observations; SD: Standard deviation; BMI: Body Mass Index. Other: Multi-racial, American Indian or Alaska native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander (refer to Appendix 16.2.4 for details).</p>	Category		Safety Population N=26	Age (years)	Mean ± SD	36 ± 11	Range	18-61	Median	33	Age Groups	<18	0	18-40	19 (73.1%)	41-64	7 (26.9%)	65-75	0	>75	0	Gender	Male	5 (19.2%)	Female	21 (80.8%)	Race	Asian	0	Black/African American	0	White	26 (100%)	Other	0	Ethnicity	Not Hispanic or Latino	24 (92.3%)	Hispanic or Latino	2 (7.7%)	BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	25.26 ± 2.74	Range	18.83-29.85	Median	25.21	Height (cm)	Mean ± SD	164.4 ± 7.3	Range	147.1-176.0	Median	163.8	Weight (kg)	Mean ± SD	68.25 ± 8.43	Range	52.20-86.00	Median	69.70
Category		Safety Population N=26																																																												
Age (years)	Mean ± SD	36 ± 11																																																												
	Range	18-61																																																												
	Median	33																																																												
Age Groups	<18	0																																																												
	18-40	19 (73.1%)																																																												
	41-64	7 (26.9%)																																																												
	65-75	0																																																												
	>75	0																																																												
Gender	Male	5 (19.2%)																																																												
	Female	21 (80.8%)																																																												
Race	Asian	0																																																												
	Black/African American	0																																																												
	White	26 (100%)																																																												
	Other	0																																																												
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	24 (92.3%)																																																												
	Hispanic or Latino	2 (7.7%)																																																												
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	25.26 ± 2.74																																																												
	Range	18.83-29.85																																																												
	Median	25.21																																																												
Height (cm)	Mean ± SD	164.4 ± 7.3																																																												
	Range	147.1-176.0																																																												
	Median	163.8																																																												
Weight (kg)	Mean ± SD	68.25 ± 8.43																																																												
	Range	52.20-86.00																																																												
	Median	69.70																																																												

Table 14.1-2 Summary of Demographics and Body Measurements Data of Subjects Included in the Pharmacokinetic Population

Category		PK population Treatment Group	
		Test (A) N=24	Reference (B) N=24
Age (years)	Mean ± SD	37 ± 11	37 ± 11
	Range	18-61	18-61
	Median	34	34
Age Groups	<18	0	0
	18-40	17 (70.8%)	17 (70.8%)
	41-64	7 (29.2%)	7 (29.2%)
	65-75	0	0
	>75	0	0
Gender	Male	5 (20.8%)	5 (20.8%)
	Female	19 (79.2%)	19 (79.2%)
Race	Asian	0	0
	Black/African American	0	0
	White	24 (100%)	24 (100%)
	Other	0	0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	22 (91.7%)	22 (91.7%)
	Hispanic or Latino	2 (8.3%)	2 (8.3%)
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	25.19 ± 2.84	25.19 ± 2.84
	Range	18.83-29.85	18.83-29.85
	Median	25.05	25.05
Height (cm)	Mean ± SD	164.4 ± 7.3	164.4 ± 7.3
	Range	147.1-176.0	147.1-176.0
	Median	163.8	163.8
Weight (kg)	Mean ± SD	68.03 ± 8.61	68.03 ± 8.61
	Range	52.20-86.00	52.20-86.00
	Median	69.70	69.70

PK: Pharmacokinetic; N: Number of observations; SD: Standard deviation; BMI: Body Mass Index.
 Other: Multi-racial, American Indian or Alaska native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander (refer to Appendix 16.2.4 for details).
 Test (A) = Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Poland, ticagrelor 1 x 90 mg film-coated tablet.
 Reference (B) = AstraZeneca AB, Sweden (Brilique[®]), ticagrelor 1 x 90 mg film-coated tablet.

Also see Appendix 16.2.4 (Clinical Study Report [CSR]) for a complete listing of all individual demographic data.

B (180389):

All of the subjects were White. Most of the subjects were females (70.8 %), Not-Hispanic or Latino (83.3 %), with mean age of 48 years old and mean BMI of 24.79 kg/m² for the safety population.

There was no imbalance among the treatment groups since the study was crossover in nature.

See Table 14.1-1 (CSR) for a summary of demographics and body measurements data overall for the safety population, Table 14.1-2 (CSR) for data by treatment comparison for the PK population, and Listing 16.2.4-1 (CSR) for a complete listing of all individual demographic data.

A (160455):

20. Efficacy results

Geometric Means		Ratio of Geometric Means	90 % CI	Intra-Subject CV (%)
Ticagrelor 90 mg	Brilique® 90 mg			

AUC _t (ng*h/ml)	2947.34	2882.10	103.10	98.56–107.85	9.11
AUC _{inf} (ng*h/ml)	3040.01	2982.00	102.80	98.30–107.50	9.05
C _{max} (ng/ml)	547.56	528.20	104.05	94.77– 114.23	19.00

B (180389):

	Geometric Means		Ratio of Geometric Means	90 % CI	Intra-Subject CV (%)
	<i>Ticagrelor 90 mg</i>	<i>Brilique® 90 mg</i>			
AUC _t (ng*h/ml)	3068.41	3020.10	101.58	96.69–106.71	9.97
AUC _{inf} (ng*h/ml)	3177.94	3111.49	102.14	97.21–107.31	10.00
C _{max} (ng/ml)	562.46	580.49	96.89	86.21– 108.90	23.89

21. Safety results

A (160455):

A total of six treatment emergent adverse events (TEAEs) were reported by five of the 26 subjects who received at least one dose of the study medication (safety population). The breakdown by treatment group is as follows: one TEAE reported by 4.0% (n=1) of the 25 subjects who received Treatment A and five TEAEs reported by 16.0% (n=4) of the 25 subjects who received Treatment B. The most commonly reported TEAE was “Headache”, reported by 7.7% (n=2) of subjects who constituted the safety population. As per literature, Headache is reported with the use of ticagrelor. Even though variations are observed in the occurrence of subjects experiencing AEs between treatments, there are no safety concerns. The total number of subjects who reported TEAEs and the total number of TEAEs reported following the administration of each treatment were low and there were no relevant differences between each treatment when comparing the results for each medical dictionary for regulatory activities preferred term (MedDRA-PT) AE. Variations observed in the occurrence of subjects experiencing AEs among treatments are commonly observed in this type of clinical trial due to short study duration, small study population, and a single dose administered in each period. The observed differences between the treatments could be attributed to a random effect and considered as not relevant. All of the six TEAEs were graded as mild in severity. Of the six TEAEs reported, the relationship of five was judged as “No Reasonable Possibility”, and one as “Reasonable Possibility.”

No deaths, serious or significant AEs were reported during this study. One subject had clinically significant laboratory results during the study; however, data from all other subjects completing study exit procedures (including laboratory tests and vital signs

	<p>measurements) confirmed the absence of significant changes in the subject's state of health.</p> <p>B (180389): A total of nine treatment emergent AEs (TEAEs) were reported by five of the 24 subjects who received at least one dose of the study medication (safety population). The breakdown by treatment group is as follows: five TEAEs reported by 12.5 % (n=3) of the 24 subjects who received Treatment A and four TEAEs reported by 8.3% (n=2) of the 24 subjects who received Treatment B. The most commonly reported TEAE was "Headache" reported by 12.5% (n=3) of subjects who constituted the safety population. The total number of TEAEs reported and the total number of subjects reporting TEAEs were similar between both treatment groups. There were no significant differences between each treatment group when comparing the number of subjects for each MedDRA® PT AE. Both of the treatments were well tolerated since all of the TEAEs were mild in severity, and the majority of them recovered/resolved within a day. No safety concerns were expected due to the overall low incidence of TEAEs. All nine of the TEAEs were graded as mild in severity. Of the nine TEAEs reported, the relationship of six was judged as "reasonable possibility" and three as "no reasonable possibility". No deaths, serious or significant AEs were reported during this study. One subject had clinically significant safety measurement results (Coagulation) during the study; however, data from the subjects completing study exit procedures (including laboratory tests and vital signs measurements) confirmed the absence of significant changes in the subject's state of health.</p>
22. Conclusion	<p>A (160455): Based on these results, it can be concluded that the test Ticagrelor 90 mg film-coated tablet is bioequivalent to the reference Brilique® following a 1 x 90 mg film-coated tablet under fasting conditions. Both formulations were well tolerated, with no major side effects and no relevant differences in safety profiles were observed between the preparations.</p> <p>B (180389): Based on the results, it can be concluded that the Test Ticagrelor 90 mg film coated tablets (Treatment A) is bioequivalent to the Reference Brilique® 90 mg film-coated tablets (Treatment B), following administration of 1 x 90 mg crushed tablet under fasting conditions. All the formulations were well tolerated, with no major side effects and no relevant differences in safety profiles were observed between the preparations, particularly with respect to the number and pattern of AEs.</p>

justification:

