

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):	КАГРОЛ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «генеричний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень
2. Фармакологія:	<i>Не застосовно</i>
1) первинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
3) фармакологія безпеки	<i>Не застосовно</i>
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовно</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<i>Не застосовно</i>
2) всмоктування	<i>Не застосовно</i>
3) розподіл	<i>Не застосовно</i>
4) метаболізм	<i>Не застосовно</i>
5) виведення	<i>Не застосовно</i>

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Не застосовно</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовно</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Не застосовно</i>
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Не застосовно</i>
3) генотоксичність: in vitro	<i>Не застосовно</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Не застосовно</i>
довгострокові дослідження	<i>Не застосовно</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовно</i>
додаткові дослідження	<i>Не застосовно</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Не застосовно</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовно</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовно</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>

дослідження механізмів дії	<i>Не застосовно</i>
лікарська залежність	<i>Не застосовно</i>
токсичність метаболітів	<i>Не застосовно</i>
токсичність домішок	<i>Не застосовно</i>
інше	<i>Не застосовно</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<i>Не застосовно</i>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

**Bogolepov  
v Andrey**

Digitally signed by Bogolepov  
Andrey  
DN: dc=com, dc=novartis,  
ou=people, ou=GX,  
serialNumber=1768319,  
cn=Bogolepov Andrey  
Reason: I am approving this  
document  
Date: 2023.12.21 11:19:55 +02'00'

(підпис)

Боголепов А.А.,

(П. І. Б.)

**Kornovska  
Alla**

Digitally signed by Kornovska Alla  
DN: dc=com, dc=novartis,  
ou=people, ou=GX,  
serialNumber=1734000,  
cn=Kornovska Alla  
Date: 2023.12.21 11:02:45 +02'00'

(підпис)

Корновська А.В.

(П. І. Б.)

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 №1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>КАГРОЛ</b>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	PHAROS MT Limited, Malta Фарос МТ Лімітед, Мальта (виробництво за повним циклом)  Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (дозвіл на випуск серій)
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Найменування: Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двома періодами і двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням пероральної дози лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії PharOS Ltd., Греція, та лікарського засобу Брилік® (Тикагрелор), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії AstraZeneca AB, Швеція, натщесерце за участі здорових дорослих чоловіків. Номер проекту (присвоєний CRO): 19-VIN-0208 Номер проекту (присвоєний Спонсором): не застосовано. Версія та дата протоколу: 01 та 19 квітня 2019 р. Версія та дата звіту: 01 та 6 червня 2019 р. Версія та дата внесення змін до звіту: 001 та 21 серпня 2019 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I- Дослідження біоеквівалентності.

7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний: з 08 травня 2019 р. по 18 травня 2019 р. Біоаналітичний: з 16 травня 2019 р. по 23 травня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 64 зарахована та рандомізована: 64 фактично отримувала дозу: період 1: 64 період 2: 62 завершила участь: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти та оцінити біоеквівалентність однократного введення пероральної дози лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії PharOS Ltd., Греція, та лікарського засобу Брилік® (Тикагрелор), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії AstraZeneca AB, Швеція, натщесерце за участі здорових дорослих чоловіків, а також провести моніторинг безпеки та переносимості лікарського засобу.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн дослідження: Відкрите, збалансоване, рандомізоване з двома схемами лікування, двома періодами і двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням пероральної дози лікарського засобу натщесерце за участі здорових дорослих чоловіків.
12. Основні критерії включення	На підставі лабораторних досліджень (включаючи ПТ, АЧТГ та МНВ з антикоагулянтами), анамнезу, клінічного обстеження (включаючи життєвоважливі показники (артеріальний тиск, температуру тіла, ЧСС та частоту дихання), фізикального та системного обстеження) та запису ЕКГ під час скринінгу були відібрані здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (обидва роки включно), які не курять та не вживають алкоголь, та масою тіла в межах норми згідно з нормальними значеннями індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м <sup>2</sup> (обидва значення включно)) з мінімальною масою тіла 45 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Тикагрелор таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг Спосіб застосування: перорально Сила дії: 90 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Брилік® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг Спосіб застосування: перорально Сила дії: 90 мг
15. Супутня терапія	Усім суб'єктам було надано рекомендації не приймати жодних призначених або безрецептурних препаратів, включаючи вітаміни, засоби рослинного походження за 30 днів до першого прийому препарату до завершення дослідження. Суб'єкт № 50 отримував супутню терапію під час дослідження. Детальна інформація представлена в додатку 16.2.7.
16. Критерії оцінки ефективності	Дослідження біоеквівалентності не передбачало оцінки клінічної ефективності. Однак оцінювали фармакокінетичні параметри досліджуваного (Т) і референтного (R) препаратів.

	<p>Критерії для висновку про біоеквівалентність були такими:  Для тикагрелору на підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для співвідношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів (T/R), для фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> робили висновки щодо біоеквівалентності досліджуваного препарату референтному препарату при застосуванні натщесерце. Інтервал прийнятності біоеквівалентності становив 80,0%-125,00% для 90% довірчих інтервалів для співвідношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів (T/R), для параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub>.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Життєвоважливі показники (артеріальний тиск у положенні сидячи та ЧСС) вимірювали до прийому досліджуваного препарату (вранці в день прийому) і через 1.00, 3.00, 6.00 і 13.00 годин після прийому препарату в кожному періоді дослідження.  Вимірювання артеріального тиску в положенні сидячи та ЧСС після прийому дози проводили протягом ±45 хвилин від призначеного часу.  Клінічне обстеження [включаючи життєвоважливі показники (артеріальний тиск у положенні сидячи, температура в порожнині рота, ЧСС та дихання), фізикальне та системне обстеження) проводили в день госпіталізації, перед випискою в кожному періоді та наприкінці дослідження.  Клінічне обстеження також проводили в будь-який час під час дослідження, якщо лікар-дослідник вважав це за необхідне. Клінічне обстеження перед випискою починалося за 2 години до запланованого часу виписки кожного суб'єкта в кожному періоді дослідження. Суб'єктів запитували про їхнє самопочуття під час клінічного обстеження, під час реєстрації артеріального тиску в положенні сидячи та ЧСС, під час останнього забору крові в стаціонарі та під час амбулаторного забору крові в кожному періоді. Після закінчення дослідження проводили оцінку безпеки (гематологічні (включаючи ПТ, АЧТЧ та МНВ з антикоагулянтном) та біохімічні показники - АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін і сечовина).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок наборів даних для оцінки фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, λ<sub>z</sub> та AUC<sub>∞</sub>_<sub>Extrap_obs</sub> планувалося проводити за некомпартментною моделлю з використанням Phoenix WinNonlin® версії 8.0 (Pharsight Corporation, США). Статистичний аналіз значень фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub>, трансформованих за допомогою натуральних логарифмів (тобто Ln-трансформовані), для тикагрелору планувалося проводити з використанням пакета SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, США, та версії 9.4).  Для тикагрелору значення фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub>, трансформованих за допомогою натуральних логарифмів, планувалося аналізувати методом дисперсійного аналізу (ANOVA) за допомогою PROC GLM у програмному забезпеченні SAS®, версія 9.4. Модельне формулювання PROC GLM у SAS® включало фіксовані ефекти - Послідовність, Лікування, Період та Суб'єкт (Послідовність). Ефект «Послідовність» вивчали з використанням ефекту «Суб'єкт (Послідовність)» в якості параметра помилки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Маса тіла суб'єктів перебувала у клінічно прийнятному діапазоні (мін. 45 кг) відповідно до індексу маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м<sup>2</sup> (обидва значення включно). Вік суб'єктів становив від 18 до 45 років (обидва роки включно).</p>

20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для фармакокінетичних параметрів для досліджуваного та референтного лікарських засобів відповідають критерію біоеквівалентності 80.00% – 125.00%
21. Результати безпеки	<p>Суб'єкти добре переносили досліджуваний та референтний препарати. Загалом за весь період дослідження було зареєстровано три небажані явища. У двох (02) суб'єктів (№ 1023 і 52) після прийому досліджуваного препарату (Т) розвилось два небажані явища. В одного суб'єкта (№ 50) під час проведення дослідження після прийому референтного препарату (R) розвилось серйозне небажане явище, не пов'язане з прийомом досліджуваного препарату. Смертей і клінічно значущих небажаних явищ під час проведення дослідження зареєстровано не було.</p> <p>Під час контрольних візитів суб'єкт CRO, який повідомив про розвиток СНЯ, почувався добре і на стан здоров'я не скаржився. Йому було рекомендовано продовжувати прийом пероральних засобів і за необхідності проконсультуватися із сімейним лікарем, і 18 червня 2019 р. СНЯ вважається вирішеним, а зв'язок із прийомом досліджуваного препарату - не пов'язаним.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний препарат (Т) (Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії PharOS Ltd., Greece) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Брилік® (Тикагрелор), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, виробництва компанії AstraZeneca AB, Швеція) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після прийому разової дози, як зазначено в протоколі.</p> <p>Суб'єкти добре перенесли досліджуваний та референтний препарати.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А.В. (П. І. Б.)</p>