

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення): САГРАДА®

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження	0	так	√	ні	САГРАДА®, таблетки 10 мг є генеричним ЛЗ. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
--------------------------	---	-----	---	----	---

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка	н/п
-----------------------------	-----

2) вторинна фармакодинаміка	н/п
-----------------------------	-----

3) фармакологія безпеки	н/п
-------------------------	-----

4) фармакодинамічні взаємодії	н/п
-------------------------------	-----

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/п
---	-----

2) всмоктування	н/п
-----------------	-----

3) розподіл	н/п
-------------	-----

4) метаболізм	н/п
---------------	-----


5) виведення	н/п
--------------	-----

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	н/п
--	-----

7) інші фармакокінетичні дослідження	н/п
--------------------------------------	-----

4. Токсикологія:


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

імуноотоксичність	н/п
дослідження механізмів дії	н/п
лікарська залежність	н/п
токсичність метаболітів	н/п
токсичність домішок	н/п
інше	н/п
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	САГРАДА®, таблетки 10 мг є генеричним ЛЗ. Власні доклінічні дослідження не проводились.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) </p> <p><u>Сур С.В.</u> (П. І. Б.)</p>

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	САГРАДА®				
2. Заявник	ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»				
3. Виробник	Laboratorios Lesvi, S.L., Іспанія				
4. Проведені дослідження:	√	<u>так</u>	о	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	«Повне репліковане перехресне дослідження біоеквівалентності однократної дози препарату Прасугрель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, за участю здорових добровольців (чоловіки та жінки) після прийому їжі». Звіт клінічного випробування № LSI-P6-543 (проект Спонсора № LESVIPRAS/17/BQ-8)				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	з 20.01.2018 по 19.02.2018				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32 фактична: 32				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність, а отже, оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом прасугрелу, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми Laboratorios Lesvi SL, Іспанія, та аналогічної дози референтного препарату Efient®, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Lilly, SA, Іспанія при пероральному застосуванні після прийому їжі.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість препаратів прасугрелу.</p>				


11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, при прийомі однократної дози, із засліпленням аналітичного етапу, з 4 періодами та 2 послідовностями, перехресне дослідження з 2 паралельними групами
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • здорові добровольці європейської раси обох статей віком від 18 до 65 років • ті, що не палять принаймні останні 6 місяців • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • вага не менше 60 кг • негативний тест на вагітність для жінок • здоровий за анамнезом, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія, згортання крові та аналіз сечі).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ПРАСУГРЕЛЬ, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>Діюча речовина: prasugrel</p> <p>Пероральне застосування</p> <p>Однократна доза 10 мг натще</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Efient®, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою.</p> <p>Діюча речовина: prasugrel</p> <p>Пероральне застосування</p> <p>Однократна доза 10 мг натще</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності тестового та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами C_{max} та AUC_{0-t} метаболіту прасугрелу R-95913 в плазмі крові
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів стандартних лабораторних показників.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки європейської раси віком від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	Межі 90% довірчих інтервалів для співвідношення логарифмів сукупностей значень параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для досліджуваного та референтного препаратів склали відповідно 94,04%-122,43% та 97,86%-109,06%. Отримані результати відповідають критерію

	біоеквівалентності 80,00-125,00% для обох основних ФК-параметрів (C_{max} і AUC_{0-t}).
21. Результати безпеки	У даному випробуванні жодних серйозних побічних реакцій та летальних випадків зафіксовано не було. Досліджуваний та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>На основі результатів аналізу C_{max} і AUC_{0-t} зроблено висновок, що для досліджуваного лікарського засобу ПРАСУГРЕЛЬ, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою (Laboratorios Lesvi SL, Іспанія) біоеквівалентність референтного лікарського засобу Efient®, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою (Lilly, SA, Іспанія) при застосуванні після прийому їжі доведена.</p> <p>Досліджуваний та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p><u>Сур С.В.</u> (П. І. Б.)</p> 

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	САГРАДА®				
2. Заявник	ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»				
3. Виробник	Laboratorios Lesvi, S.L., Іспанія				
4. Проведені дослідження:	√	<u>так</u>	о	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	«Повне репліковане перехресне дослідження біоеквівалентності однократної дози препарату Прасугрель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, натще за участю здорових добровольців (чоловіки та жінки)». Звіт клінічного випробування № LSI-P5-099 (проект Спонсора № LESVIPRAS/16/BQ-2)				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	з 12.07.2016 по 04.08.2016				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32 фактична: 32				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність, а отже, оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом прасугрелу, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми Laboratorios Lesvi SL, Іспанія, та аналогічної дози референтного препарату Efient®, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Lilly, SA, Іспанія при пероральному застосуванні натще.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість препаратів прасугрелу.</p>				

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, при прийомі однократної дози, із засліпленням аналітичного етапу, з 4 періодами і з 2 послідовностями, репліковане перехресне дослідження з паралельними групами
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • здорові добровольці європеїдної раси обох статей віком від 18 до 65 років • ті, що не палять принаймні останні 6 місяців • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • вага не менше 60 кг • негативний тест на вагітність для жінок • здоровий за анамнезом, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія, згортання крові та аналіз сечі).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ПРАСУГРЕЛЬ, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою. Діюча речовина: prasugrel Пероральне застосування Однократна доза 10 мг натще</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Efient®, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою. Діюча речовина: prasugrel Пероральне застосування Однократна доза 10 мг натще</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності тестового та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами C_{max} та AUC_{0-t} метаболіту прасугрелу R-95913 в плазмі крові
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів клінічних лабораторних досліджень (включаючи коагуляцію), вимірювання життєво важливих показників, результатів ЕКГ.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки європеїдної раси віком від 18 до 65 років.

20. Результати ефективності	Межі 90% довірчих інтервалів для співвідношення логарифмів сукупностей значень параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для досліджуваного та референтного препаратів склали відповідно 92,72-107,31% та 96,51% -103,66%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для обох основних ФК-параметрів (C_{max} і AUC_{0-t}).
21. Результати безпеки	У даному випробуванні досліджуваній та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>На основі результатів аналізу C_{max} і AUC_{0-t} зроблено висновок, що для досліджуваного лікарського засобу ПРАСУГРЕЛЬ, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою (Laboratorios Lesvi SL, Іспанія) біоеквівалентність референтного лікарського засобу Efient®, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою (Lilly, SA, Іспанія) при прийомі натще доведена.</p> <p>Досліджуваній та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p><u>Сур С.В.</u> (П. І. Б.)</p> 

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	САГРАДА®				
2. Заявник	ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»				
3. Виробник	Laboratorios Lesvi, S.L., Іспанія				
4. Проведені дослідження:	√	<u>так</u>	о	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	«Порівняльне перехресне із 5 послідовностями і 5 періодами пілотне дослідження біоеквівалентності однократної дози препарату Прасугрель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, натще за участю здорових добровольців (чоловіки та жінки)». Звіт клінічного випробування № LSI-P3-408 (проект Спонсора № LESVIPRAS/16/BQ-1)				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (пілотне)				
7. Період проведення клінічного випробування	з 22.03.2016 по 29.04.2016				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 15 фактична: 15				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою даного дослідження було визначення кращої з трьох серій препарату Prasugrel, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Laboratorios Lesvi S.L., Іспанія, в порівнянні з аналогічною дозою референтного препарату Eflient®, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Lilly, S.A., Іспанія.</p> <p>Це дослідження проведено також для визначення величини внутрішньособ'єктної варіабельності прасугрелу.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість препаратів прасугрелу.</p>				

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, при прийомі однократної дози, із засліпленням аналітичного етапу, з 5 періодами і 5 послідовностями, перехресне дослідження з 4 паралельними групами
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • здорові добровольці європеїдної раси обох статей віком від 18 до 65 років • ті, що не палять принаймні останні 6 місяців • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • вага не менше 60 кг • негативний тест на вагітність для жінок • здоровий за анамнезом, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія, згортання крові та аналіз сечі).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ПРАСУГРЕЛЬ, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою (три серії з різним складом) Діюча речовина: prasugrel Пероральне застосування Однократна доза 10 мг натще</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Efient®, таблетки 10 мг, вкриті плівковою оболонкою. Діюча речовина: prasugrel Пероральне застосування Однократна доза 10 мг натще</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності тестових та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами C_{max} та AUC_{0-t} метаболітів прасугрелу R-138727 та R-95913 в плазмі крові
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів аналізів за стандартними лабораторними показниками.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	9 чоловіків та 6 жінок європеїдної раси віком від 18 до 65 років

20. Результати ефективності

Проведено оцінку біоеквівалентності досліджуваних та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами C_{max} та AUC_{0-t} метаболітів прасугрелу R-138727 та R-95913 в плазмі крові. Межі 90% довірчих інтервалів для співвідношення логарифмів сукупностей значень параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для досліджуваного та референтного препаратів склали:

- для метаболіту R-138727:

Параметр	Зразок	метод А (PROC GLM)	метод В (PROC MIXED)
C_{max}	Test 1	76,20-111,14%	76,39-110,87%
	Test 2	79,79%-117,10%	80,28-117,29%
	Test 3	95,95-133,57%	95,95-133,57%
AUC_{0-t}	Test 1	94,33-106,31%	94,33-106,31%
	Test 2	95,72-110,49%	95,65-110,38%
	Test 3	98,43-111,34%	98,43-111,34%

- для метаболіту R-95913:

Параметр	Зразок	метод А (PROC GLM)	метод В (PROC MIXED)
C_{max}	Test 1	75,47-102,83%	75,47-102,83%
	Test 2	84,44-118,24%	85,75-120,05%
	Test 3	93,10-122,54%	93,10-122,54%
AUC_{0-t}	Test 1	87,63-105,98%	87,63-105,98%
	Test 2	90,01-114,34%	90,73-115,24%
	Test 3	92,54-109,75%	92,54-109,75%

21. Результати безпеки

У даному випробуванні жодних серйозних побічних реакцій та летальних випадків зафіксовано не було. Загалом досліджуваний та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження. У 5 суб'єктів зареєстровано 10 несерйозних побічних реакцій, 6 при прийомі досліджуваних та 4 при прийомі референтного препарату.

22. Висновок (заклучення)

Біоеквівалентність тестових та референтного препаратів не була доведена через малий розмір вибірки. Найбільш близьким до референтного був тестовий препарат №2. Досліджуваний та референтний препарати були безпечними і добре переносилися суб'єктами дослідження.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Сур С.В.
(П. І. Б.)

