


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):	ТРОМБАСЕЛ				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ЕФФІЕНТ 5 мг та 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (згідно вимог 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).</p>					
2. Фармакологія:	-				
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи 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	-
б) 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)	 <p>(підпис) Литвин Н.С. (П. І. Б.)</p>

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТРОМБАСЕЛ			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія (виробник, відповідальний за виробництво, пакування, контроль якості та випуск серії), Джетфарма СА, Швейцарія (альтернативний виробник, відповідальний за мікронізацію проміжного продукту), МІКРО-БІОС, С.Л., Іспанія (альтернативний виробник, відповідальний за мікробіологічне тестування)			
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 згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, перехресне, повністю відтворюване порівняльне дослідження біодоступності Прасугрелю 10 мг таблеток вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі / в умовах прийому лікарського засобу після їжі номер дослідження: LSI-P6-543			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 20.01.2018 Дата завершення дослідження: 19.02.2018			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	32			

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити та порівняти біодоступність, а отже оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Прасугрель 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія після перорального прийому та однаковою дозою таблетки референтного лікарського засобу (ЕФФІЕНТ 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Ліллі, С.А., Іспанія), кожному з яких давали двічі 32 здоровим добровольцям в умовах прийому лікарського засобу після їжі. А також, з метою оцінки безпеки та переносимості усіх лікарських форм прасугрелю.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з чотирма періодами, з двома послідовностями, з двома етапами лікування, повністю відтворюване перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Некурці або колишні курці. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м ² та $< 30,00$ кг/м ² . З мінімальною масою тіла 60 кг. Відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження. Негативний тест на вагітність для жінок. Здорові за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія, аналіз сечі та коагуляція)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прасугрель 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Серія № GAL17186С)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЕФФІЕНТ 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Серія № С820213)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратами для ln-трансформованих параметрів C_{max} і AUC_{0-t} повинні знаходитися в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ та стандартних лабораторних оцінок і для жінок тест на вагітність проводився перед кожним періодом дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Основні параметри поглинання та розподілу були розраховані з використанням некомпартментного аналізу з припущенням логарифмічної лінійної кінцевої фази. Для оцінки площі під кривою використовували правило трапеції. Фармакокінетичними параметрами цього дослідження були C_{max}, T_{max}, AUC_{0-T}, $AUC_{0-\infty}$, залишкова площа, λ_z, T_{half}, $AUMC_{\infty}$ і MPT.</p> <p>Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень для C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ базувався на ln-трансформованих даних; параметр T_{max} був рангово-трансформованим.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>32 добровольці чоловічої або жіночої статі, віком не менше 18 років, але не старше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50 \text{ кг/м}^2$ та $< 30,00 \text{ кг/м}^2$. З мінімальною масою тіла 60 кг.</p>
20. Результати ефективності	<p>Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з чотирма періодами, з двома послідовностями, з двома етапами лікування, повністю відтворюване перехресне порівняльне дослідження біодоступності було проведено за участю 32 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому лікарського засобу після їжі.</p> <p>Пік та ступінь впливу вимірювали та порівнювали після одноразового прийому (1 x 10 мг) досліджуваного та референтного препаратів. Біодоступність двох препаратів була еквівалентною в умовах прийому лікарського засобу після їжі.</p> <p>Отримані результати показують що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним препаратом та референтним були виконані. Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів та відповідний 90% довірчий інтервал, C_{max} і AUC_{0-T} знаходився в межах діапазону біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджуваний препарат Прасугрель 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія вважається біоеквівалентним до референтного препарату ЕФФІЕНТ 10 мг,</p>

	<p>таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Ліллі, С.А., Іспанія в умовах прийому лікарського засобу після їжі.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Жодних серйозних побічних явищ і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження.</p> <p>Одного суб'єкта було виключено із дослідження через побічне явище легкої інтенсивності, пов'язане з лікуванням: гематокезія.</p> <p>Загалом 7 із 32 суб'єктів (22%), які брали участь у цьому дослідженні, повідомили про 15 побічних явищ.</p> <p>З них 6 виникли після введення досліджуваного препарату, а інші 9 – після введення референтного. Більшість побічних явищ вважалися пов'язаними з прийомом ліків (10/15; 67%) і всі вони були урегульовані до кінця дослідження.</p> <p>Найпоширенішими побічними явищами у цьому дослідженні були головний біль, про який повідомили 2 суб'єкти (7%) після введення досліджуваного препарату та 1 суб'єкт (3%) після введення референтного, та орофарингеальний біль, про який повідомили 2 суб'єкти (7%) лише після введення референтного препарату.</p> <p>Решту побічних явищ зазнавали не більше ніж 1 суб'єкт (3%) за час лікування.</p> <p>Частота побічних явищ була подібною у суб'єктів, яким давали досліджуваний препарат (17%) та референтний препарат (19%). Повідомлялося також про побічні явища, пов'язані з прийомом лікарського засобу з подібною частотою для досліджуваного (10%) та референтного препаратів (9%).</p> <p>Побічні явища, які спостерігалися під час дослідження, вважалися легкими (13/15; 87%) і помірними (2/15; 13%) за інтенсивністю. Під час дослідження жоден із суб'єктів не зазнав серйозного побічного ефекту.</p> <p>Усі аномальні клінічні лабораторні показники були незначною мірою вищими або нижчими, ніж їх контрольні діапазони, і жоден не вважався дослідником клінічно значущим.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратами були виконані.</p> <p>Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_{0-T} знаходився</p>

в межах прийнятного діапазону 80,00% - 125,00%.

Таким чином, досліджуваний препарат Прасугрель 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія вважається біоеквівалентним до референтного препарату ЕФФІЕНТ 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Ліллі, С.А., Іспанія в умовах прийому лікарського засобу після їжі.

Загалом досліджувані препарати були безпечні і добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



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 №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТРОМБАСЕЛ			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія (виробник, відповідальний за виробництво, пакування, контроль якості та випуск серії), Джетфарма СА, Швейцарія (альтернативний виробник, відповідальний за мікронізацію проміжного продукту), МІКРО-БІОС, С.Л., Іспанія (альтернативний виробник, відповідальний за мікробіологічне тестування)			
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 згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, перехресне, повністю відтворюване перехресне порівняльне дослідження біодоступності Прасугрелю 10 мг таблеток вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому лікарського засобу натще номер дослідження: LSI-P5-099			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 12.07.2016 Дата завершення дослідження: 04.08.2016			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	32			

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити та порівняти біодоступність, а отже оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Прасугрель 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія після перорального прийому та однаковою дозою таблетки референтного лікарського засобу (ЕФФІЕНТ 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Ліллі, С.А., Іспанія), кожну з яких давали двічі 32 здоровим добровольцям у чотирьох різних випадках, відповідно до повністю відтвореного дизайну. А також, з метою оцінки безпеки та переносимості усіх лікарських форм прасугрелю.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з чотирма періодами, з двома послідовностями, з двома етапами лікування, повністю відтворюване перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Некурці або колишні курці. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м ² та $< 30,00$ кг/м ² . З мінімальною масою тіла 60 кг. Відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження. Негативний тест на вагітність для жінок. Здорові за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія, аналіз сечі та коагуляція)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прасугрель 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Серія № GAL15222)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЕФФІЕНТ 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Серія № C525367)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратами для ln-трансформованих параметрів C_{max} і AUC_{0-T} повинні знаходитися в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, результатів клінічних лабораторних досліджень (включаючи коагуляцію), вимірювання життєво важливих функцій, даних ЕКГ, даних фізичного обстеження (включаючи вимірювання маси тіла та зросту), а також супутнє вживання ліків.</p>
18. Статистичні методи	<p>Основні параметри поглинання та диспозиції були розраховані з використанням некомпартментного аналізу з припущенням логарифмічної лінійної кінцевої фази. Для оцінки площі під кривою використовували правило трапеції.</p> <p>Фармакокінетичними параметрами для цього дослідження були C_{max} та AUC_{0-T}. Інші параметри, включаючи T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, залишкову площу, λ_z, T_{half} та МРТ були розраховані та надані лише з інформаційною метою.</p> <p>Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень для C_{max} та AUC_{0-T} базувався на ln-трансформованих даних; параметр T_{max} був рангово-трансформованим.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>32 добровольці чоловічої або жіночої статі, віком не менше 18 років, але не старше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ kg/m^2 та $< 30,00$ kg/m^2. З мінімальною масою тіла 60 кг.</p>
20. Результати ефективності	<p>Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з чотирма періодами, з двома послідовностями, з двома етапами лікування, повністю відтворюване перехресне порівняльне дослідження біодоступності було проведено за участю 32 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому лікарського засобу натще.</p> <p>Швидкість та ступінь всмоктування вимірювали та порівнювали після одноразового прийому (1 x 10 мг) досліджуваного та референтного препаратів прасугрелю. Біодоступність двох препаратів була еквівалентною в умовах прийому лікарського засобу натще.</p> <p>Отримані результати показують що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним препаратом та референтним були виконані. Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці</p>

	<p>між досліджуваним та референтним препаратами для ln-трансформованих параметрів C_{\max} і AUC_{0-T} знаходилися в межах діапазону біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Жодних серйозних побічних явищ і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження. Жоден суб'єкт не був вилучений дослідником з міркувань безпеки. Одинадцять із 32 (34%) суб'єктів, включених у дослідження, мали 21 побічне явище, з яких 6 були зареєстровані після введення досліджуваного препарату та 15 – після введення референтного.</p> <p>Найпоширенішими побічними явищами були головний біль (3% з досліджуваним препаратом і 9% з референтним) і нудота (6% лише референтний препарат). Решту побічних явищ зазнали не більше ніж 1 суб'єкт (3%) на групу лікування. Біль у верхній частині живота, шкірні садни та шкірна еритема в місці пункції судини були зареєстровані лише після введення досліджуваного препарату, тоді як сонливість, виразки в ротовій порожнині, блювання, підвищення аспаратамінотрансферази, зниження апетиту, закладеність носа та чхання були після прийому референтного препарату. Були повідомлення про запаморочення після введення обох препаратів.</p> <p>Суб'єкти, які отримували досліджуваний та референтний препарати повідомляли про побічні явища з однаковою частотою (16% і 19% відповідно). Частота побічних явищ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату була нижчою, ніж після введення референтного зразка (6% і 16% відповідно). Побічні явища, які спостерігалися під час дослідження, вважалися легкими (15/21, 71%) та помірними (6/21, 29%) за інтенсивністю. Під час дослідження жоден із суб'єктів не зазнав серйозного побічного ефекту.</p> <p>Загалом у пацієнтів у всіх групах лікування лабораторні показники були в межах норми. В одного суб'єкта під час візиту після дослідження спостерігалось підвищення рівня аспаратамінотрансферази, що було визнано дослідником клінічно значущим і повідомлено як легке побічне явище.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратами були виконані.</p>

Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_{0-T} знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00% - 125,00%.

Таким чином, досліджуваний препарат Прасугрель 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Лабораторіос Лесві, С.Л., Іспанія вважається біоеквівалентним до референтного препарату ЕФФІЕНТ 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Ліллі, С.А., Іспанія в умовах прийому лікарського засобу натще.

Загалом досліджувані препарати були безпечні і добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

