

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Агрета <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (тикагрелор)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності однократної дози досліджуваного препарату Тикагрелор, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Брилік, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (АстраЗенека), за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при прийомі натщесерце  Код клінічного випробування: FK/TKGR90/21
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 16.07.2021 року по 12.08.2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного та референтного препаратів у здорових добровольців натщесерце. Дослідити безпеку та переносимість таблеток тикагрелору двох виробників.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з осліпленням лабораторного етапу, рандомізоване, перехресне з двома періодами, дослідження біоеквівалентності однократної дози досліджуваного препарату у здорових добровольців чоловіків та жінок в умовах натщесерце.

12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком <math>\geq 18</math> та <math>\leq 55</math> років (на день підписання інформованої згоди). Європеоїдна раса.</p> <p>2. Суб'єкти, які не палять, або колишні курці (покинули палити принаймні за 6 місяців до першого прийому досліджуваних препаратів).</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 <math>\text{кг}/\text{м}^2</math>.</p> <p>4. Суб'єкт, який доступний протягом всього періоду дослідження та письмово надав свою інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.</p> <p>5. Суб'єкт з задовільним станом здоров'я, що визначається під час скринінгу на основі історії хвороби, фізикального огляду, оцінки життєво важливих показників (частоти пульсу, систолічного та діастолічного артеріального тиску та температури тіла) та ЕКГ в 12 відведеннях. Незначні відхилення від референтних значень прийнятні, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими.</p> <p>6. Усі результати лабораторного скринінгу знаходяться в межах норми, або відхилення оцінюються Дослідником як клінічно незначущі.</p> <p>7. Згода використання засобів контрацепції чоловіками та жінками протягом усього дослідження.</p> <p>8. Чеське громадянство.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тикагрелор, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг тикагрелору</p> <p>Пероральний прийом</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Брилік, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p> <p>1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг тикагрелору</p> <p>Пероральний прийом</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктам заборонялось застосовувати супутню терапію (крім гормональної контрацепції).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка біоеквівалентності відбувалася на основі вимірювань тикагрелору в плазмі крові. Визначали наступні фармакокінетичні параметри.</p> <p>Основні параметри: <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math></p> <p>Вторинні параметри: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>t_{\max}</math>, залишкова площа, <math>k_{el}</math> та <math>t_{1/2}</math>.</p> <p>Препарати вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> знаходились в визначених межах 0,8000-1,2500 (80,00%–125,00%).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), результати клінічних лабораторних досліджень.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для оцінки <math>C_{\max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>, використовували дисперсійний аналіз (ANOVA).</p> <p>Метод визначення середньої біоеквівалентності за допомогою лінійної регресійної моделі (процедура SAS® GLM) застосовувалася до <math>C_{\max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p> <p>Критерій суми рангів Уїлкоксона (непараметричний тест) для оцінки <math>t_{\max}</math>.</p> <p>Залишкову площу, <math>k_{el}</math> (<math>\lambda z</math>) та <math>t_{1/2}</math> аналізували описово.</p>

	Параметри безпеки аналізували описово.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей: 17 жінок, 15 чоловіків, європеїдної раси, віком від 19 до 54 років.
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для співвідношення логарифмів сукупностей значень основних фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ для досліджуваного та референтного препаратів знаходяться у діапазоні прийнятності біоеквівалентності 80,00% - 125,00%: $AUC_{(0-t)}$ 102.54 – 115.88, $C_{max}$ 98.58 – 118.07.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у 5 суб'єктів спостерігалось 5 небажаних явищ (НЯ). НЯ класифіковані як помірні. Одне НЯ (печія) було пов'язане з використанням досліджуваного лікарського засобу. НЯ, пов'язаних з референтним лікарським засобом, не було. Серйозних небажаних явищ не було виявлено.
22. Висновок (заключення)	Грунтуючись на результатах фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ , отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну безпеку та переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити закінчення, що лікарський засіб Тикагрелор, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак», Україна, є біоеквівалентним референтному препарату «Брилк», 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «АстраЗенека».

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



*П. І. Б.*  
(підпис)  
Зарина П. І.  
(П. І. Б.)

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Агрета®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (тикагрелор)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Брилік®, 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «АстраЗенека АБ», Швеція. Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились

7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (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:	Доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились

імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*С.В.*  
\_\_\_\_\_ (підпис)  
*Зарітока С.В.*  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)