


## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Кордіпраз</b> лікарська форма та дозування: таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг або 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
довгострокові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) місцева переносимість	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) додаткові дослідження токсичності:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) <u>Пелещук Л.В.</u> (П. І. Б.) <u>Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна»</u> (посада)
	_____ (підпис) <u>Кухарська О.С.</u> (П. І. Б.) <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u> (посада)
	Дата: 20 квітня 2022 р.

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Кордіпраз</b> лікарська форма та дозування: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Прасугрель (Прасугрель гідробромід), таблетки по 10 мг)
2. Заявник	Заявник в Україні: ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	ПЛІВА Хрватска д.о.о., Хорватія (PLIVA Hrvatska d.o.o., Croatia)
4. Дослідження проведені:	<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	Однодозове перехресне порівняльне дослідження біодоступності Прасугрелю, таблеток по 10 мг, при прийомі здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі натщесерце Код випробування: TVI-P0-655
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 20-10-2015 по 30-10-2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження: оцінка та порівняння біодоступності і, відповідно, оцінка біоеквівалентності двох різних препаратів прасугрелю після перорального прийому одноразової дози натщесерце.  Безпека оцінювалася шляхом аналізу побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, оцінки основних показників життєдіяльності та даних фізикального обстеження.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване, однодозове, перехресне дослідження з маскуванням даних для співробітників лабораторії, у двох періодах, у двох послідовностях із застосуванням досліджуваного засобу натщесерце.
12. Основні критерії включення	Суб'єктами випробування були чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років включно. Нижче наведені основні критерії включення: <ul style="list-style-type: none"> <li>• не курці або колишні курці</li> <li>• індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,50</math> кг/м<sup>2</sup> і <math>&lt; 30,00</math> кг/м<sup>2</sup>, а маса тіла <math>\geq 60</math> кг</li> <li>• відсутність клінічно значимих відхилень на ЕКГ у 12 відведеннях, виконаному на етапі залучення до участі у випробуванні</li> <li>• негативний результат тесту на вагітність для суб'єктів жіночої статі</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>нормальний стан здоров'я, що визначається за результатами оцінки медичного анамнезу, повного фізикального обстеження (включно з визначенням основних показників життєдіяльності) та даних лабораторних досліджень (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, коагулограма та аналіз сечі)</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прасугрель (прасугрелю гідробромід), таблетки по 10 мг для перорального застосування
14. Препарат порівняння, спосіб застосування, сила дії	Еффієнт® (Efient®) (прасугрелю гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг для перорального застосування, Лілі Нідерланди БВ, Нідерланди (Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands)
15. Супутня терапія	<p>З метою уникнення потенційного впливу на результати вимірювання концентрацій препаратів, використовувалися обмеження згідно Протоколу дослідження.</p> <p>Дозволялося системне застосування контрацептивних засобів та препаратів замісної гормональної терапії. Два суб'єкти отримували супутні лікарські засоби впродовж періоду проведення цього випробування.</p> <p>Вплив від використання цих лікарських засобів оцінювався до аналізу зразків і було встановлено, що такі лікарські засоби не мають впливу на оцінку фармакокінетичних параметрів у цьому випробуванні.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р), отриманий в результаті дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-T}$ повинен був складати мінімум 80,00 % і не більше 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вивчення побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри аналізували з використанням ANOVA. Дані перетворювали до початку аналізу за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стать: чоловіки та жінки</li> <li>Вік: 21-74 років</li> <li>Раса: європеїдна, негроїдна</li> <li>ІМТ: від 21,09 кг/м<sup>2</sup> до 29,70 кг/м<sup>2</sup></li> </ul>
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	<p>Виходячи з результатів цього випробування, можна зробити нижченаведені висновки щодо безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування досліджуваного та референтного препаратів здоровими суб'єктами у цьому випробуванні було безпечним і добре переносилося.</li> <li>У цьому випробуванні не спостерігалися серйозні побічні явища і жоден суб'єкт не був виключений із випробування з причин безпеки.</li> <li>Загалом повідомлялося про 15 побічних явищ, що виникли під час лікування у 10 суб'єктів, які брали участь у цьому випробуванні. 4 з таких побічних явищ виникли після</li> </ul>

	<p>застосування досліджуваного препарату, а решта 11 - після застосування референтного лікарського засобу.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Всі відхилення в показниках клінічних лабораторних досліджень були дещо вищими чи нижчими від нормальних значень і жодне з них не вважалося дослідником клінічно значимим. Загалом у суб'єктів цього випробування спостерігалися нормальні результати фізикального обстеження в обох групах лікування і не було виявлено жодних клінічно значимих відхилень в основних показниках життєдіяльності.</li> </ul>
22. Висновок	<p>На підставі отриманих результатів, препарати Прасугрель (прасугрелю гідробромід), таблетки по 10 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Кордіпраз; лікарська форма та дозування: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг) та Еффієнт® (Efient®) (прасугрелю гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, Лілі Нідерланди БВ, Нідерланди (Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands), при застосуванні натщесерце є біоеквівалентними.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис)  <u>Пелешук Л.В.</u>  (П. І. Б.)  <u>Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна»</u>  (посада)</p>
	<p>(підпис)  <u>Кухарська О.С.</u>  (П. І. Б.)  <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>  (посада)  <u>Дата: 21 листопада 2022 р.</u></p>

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<b>Кордіпраз</b> лікарська форма та дозування: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Прасугрель (Прасугрель гідробромід), таблетки по 10 мг)
2. Заявник	Заявник в Україні: ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	ПЛІВА Хрватска д.о.о., Хорватія (PLIVA Hrvatska d.o.o., Croatia)
4. Дослідження проведені:	<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	Однодозове, з повністю повторним дизайном, перехресне порівняльне дослідження біодоступності Прасугрелю, таблеток по 10 мг, при прийомі здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі після їди. Код випробування: TVI-P2-987
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	З 29-10-2015 по 21-11-2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність і, відповідно, оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів прасугрелю при пероральному прийомі одноразової дози після їди.  Безпека оцінювалася шляхом аналізу побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, оцінки основних показників життєдіяльності та даних фізикального обстеження.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, перехресне дослідження з повністю повторним дизайном та маскуванням даних для співробітників лабораторії, у чотирьох періодах, у двох послідовностях в умовах застосування препаратів після їди.
12. Основні критерії включення	Суб'єктами були чоловіки або жінки віком від 18 до 75 років включно. Нижче наведені основні критерії включення: <ul style="list-style-type: none"> <li>• не курці або колишні курці</li> <li>• індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,50</math> кг/м<sup>2</sup> і <math>&lt; 30,00</math> кг/м<sup>2</sup>, а маса тіла <math>\geq 60</math> кг</li> <li>• відсутність клінічно значимих відхилень на ЕКГ у 12 відведеннях, виконаному на етапі залучення до участі у випробуванні</li> <li>• негативний результат тесту на вагітність для суб'єктів жіночої статі</li> <li>• нормальний стан здоров'я, що визначається за результатами оцінки медичного анамнезу, повного фізикального</li> </ul>

	обстеження (включно з визначенням основних показників життєдіяльності) та даних лабораторних досліджень (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, коагулограма та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прасугрель (прасугрелю гідробромід), таблетки по 10 мг для перорального застосування
14. Препарат порівняння, спосіб застосування, сила дії	Еффіент® (Efient®) (прасугрелю гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг для перорального застосування, Ей Лілі Нідерланди БВ, Нідерланди (Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands)
15. Супутня терапія	<p>З метою уникнення потенційного впливу на результати вимірювання концентрацій препаратів, використовувалися обмеження згідно Протоколу дослідження.</p> <p>Дозволялося системне застосування контрацептивних засобів та препаратів замісної гормональної терапії. Два суб'єкти отримували супутні лікарські засоби впродовж періоду проведення цього випробування.</p> <p>Вплив від використання цих лікарських засобів оцінювався до аналізу зразків і було встановлено, що такі лікарські засоби не мають впливу на оцінку фармакокінетичних параметрів у цьому випробуванні.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Статистичний висновок щодо неактивного метаболіту прасугрелю (R-95913) був складений на базі оцінки біоеквівалентності з використанням нижченаведених стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середня біоеквівалентність. 90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р), отриманий в результаті дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та AUC<sub>0-T</sub> повинен був складати мінімум 80,00 % і не більше 125,00 %.</li> <li>• Масштабована середня біоеквівалентність. У випадку, якщо внутрішньосуб'єктна варіабельність CV для <math>C_{max}</math> співвідношення референтний засіб/референтний засіб становить більше 30%, співвідношення середніх геометричних, визначених методом найменших квадратів для досліджуваний/референтний лікарський засіб є в діапазоні прийнятності біоеквівалентності: 80,00-125,00% і критерії середньої біоеквівалентності не задоволені, оцінка біоеквівалентності може проводитися на базі масштабованої середньої біоеквівалентності. 90% довірчий інтервал, розрахований для експоненціальної залежності між <math>C_{max}</math> досліджуваного та референтного засобу після логарифмічного перетворення даних, має бути в межах розширеного діапазону прийнятності, визначеного з використанням масштабованої середньої біоеквівалентності.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вивчення побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри аналізували з використанням ANOVA. Дані перетворювали до початку аналізу за допомогою логарифмічного перетворення.



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стать: чоловіки та жінки</li> <li>Вік: 21-75 років</li> <li>Раса: європеїдна, негроїдна</li> <li>ІМТ: від 20,28 кг/м<sup>2</sup> до 29,70 кг/м<sup>2</sup></li> </ul>
20. Результати ефективності	<p>Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.</p> <p>Оцінка біоеквівалентності з масштабуванням середнього значення була непотрібною, оскільки результати свідчать про відповідність всім критеріям, які використовувалися для порівняльної оцінки середньої біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів.</p>
21. Результати безпеки	<p>Виходячи з результатів цього випробування, можна зробити нижченаведені висновки щодо безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування досліджуваного та референтного препаратів здоровими суб'єктами у цьому випробуванні було безпечним і добре переносилося.</li> <li>Загалом повідомлялося про 38 побічних явищ, що виникли під час лікування у 16 суб'єктів, які брали участь у цьому випробуванні. 18 з таких побічних явищ виникли після застосування досліджуваного препарату, а решта 20 – після застосування референтного лікарського засобу.</li> <li>Побічні явища, що виникали під час лікування, були легкими або помірними. У цьому випробуванні не повідомлялося про тяжкі побічні явища, що виникали під час лікування.</li> <li>Загалом показники лабораторних досліджень у суб'єктів з усіх терапевтичних груп цього випробування були в межах нормальних значень, а результати всіх фізикальних обстежень та основні показники життєдіяльності були визнані нормальними або такими, що не мають клінічно значимих відхилень.</li> </ul>
22. Висновок	<p>На підставі отриманих результатів, препарати Прасугрель (прасугрелю гідробромід), таблетки по 10 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Кордіпраз; лікарська форма та дозування: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг) та Еффієнт® (Efient®) (прасугрелю гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, Лілі Нідерланди БВ, Нідерланди (Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands), при застосуванні після їди є біоеквівалентними.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Долещук Л.В.  
 (П. І. Б.)  
 Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна»  
 (посада)

(підпис)  
Кухарська О.С.  
 (П. І. Б.)  
 Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»  
 (посада)

Дата: 21 листопада 2022 р.