

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):	Розістер@дуо , таблетки, вкриті плівковою оболонкою			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або <u>планується реєстрація</u>	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією			
2) проведені дослідження	о	так	+ ні	якщо ні, обґрунтувати згідно до п. 1.5 розділу III наказу МОЗ від 26.08.2005 № 426 (зі змінами) у модулі 4 та 5 для ЛЗ з фіксованою комбінацією не вимагається надання результатів власних токсикологічних та фармакологічних випробувань
2. Фармакологія:				
1) первинна фармакодинаміка				не надається
2) вторинна фармакодинаміка				не надається
3) фармакологія безпеки				не надається
4) фармакодинамічні взаємодії				не надається
3. Фармакокінетика:				
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації				не надається
2) всмоктування				не надається
3) розподіл				не надається
4) метаболізм				не надається
5) виведення				не надається

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Коляда В.В.
(П. І. Б.)



	<p>Розувастатин + Езетиміб 5 мг/10 мг, таблетки виробництва ЕЛПЕН ФАРМАЦЕУТИКАЛ КО., ІНК, Греція, з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Крестор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина, та Езетрол (езетиміб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва MSD, Греція, у здорових дорослих добровольців, які приймали препарат натще, а також проконтролювати його безпеку та переносимість у суб'єктів дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване відкрите збалансоване дослідження пероральної біоеквівалентності розувастатину з двома курсами лікування, двома сеансами, двоперіодним прийомом однієї дози + Ezetimibe 5mg/10mg Tablet ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція з такою ж дозою індивідуальних референтних препаратів, а саме Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг фірми AstraZeneca GmbH, Німеччина та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг Таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці віком від 18 до 45 років (чоловіки), індекс маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м² з вагою тіла мінімум 45 кг були відібрані після лабораторної оцінки, історії хвороби, клінічного обстеження [включаючи життєво важливі ознаки (Артеріальний тиск сидячи, температура ротової порожнини, радіальна частота пульсу та дихання швидкість), фізикальне та системне обстеження] та ЕКГ</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розувастатин дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Крестор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина, та Езетрол (езетиміб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва MSD, Греція</p>
15. Супутня терапія	<p>відсутня</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для ФК-параметрів AUC_{0-t} і C_{max} для відношень середніх геометричних значень тестованого та референтного препаратів знаходяться в</p>

	межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Показниками безпеки є: будь-які ПР / ПЯ, зареєстровані в процесі випробування (дані фізикального огляду та вимірювання життєво-важливих показників (АТ, ЧП і температури тіла) в процесі випробування, дані ЕКГ, результати лабораторного аналізу крові).
18. Статистичні методи	Досліджуваний препарат (Т) (розувастатин + езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry Greece) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг, компанії AstraZeneca GmbH, Німеччина та таблетки Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, MSD Греція) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступінь абсорбції після прийому разової дози, як зазначено в протоколі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	62 здорових добровольців чоловічої статі у віці від 18 до 55 років (включно).
20. Результати ефективності	<p>Для розувастатину C_{max} становить 90.84% - 104.16% , що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%.</p> <p>Для езетимібу C_{max} становить 101.35% - 119.09%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>Для розувастатину AUC_{0-t} становить 88.05% - 97.80%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>Для езетимібу AUC_{0-t} становить 95.85% - 107.13%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>На підставі статистичного аналізу параметрів C_{max} і AUC_{0-t} можна зробити висновок, що для досліджуваного і референтного лікарських засобів (розувастатин + езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry Greece) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг, компанії AstraZeneca GmbH, Німеччина та таблетки Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, MSD Греція) біоеквівалентність є доведеною</p>
21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний препарати добре переносилися добровольцями. Два суб'єкти з 62 (3,2%) мали побічні реакції

(ПР). Один доброволець повідомив про ПР після введення досліджуваного продукту (Т) і один доброволець - після прийому референтного препарату (R). Жодних серйозних або клінічно значущих побічних ефектів немає.

22. Висновок (заклучення)

Досліджуваний препарат (Д) (Розувастатин + Езетиміб 5мг/10мг, таблетки виробництва ЕЛПЕН ФАРМАЦЕУТИКАЛ КО., ІНК, Греція у порівнянні з референтним препаратом (Р) Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина та Езетрол (Езетиміб), таблетки по 10 мг, виробництва MSD, Греція відповідає критеріям біоеквівалентності за такими показниками за швидкістю та ступенем абсорбції після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



	<p>Розувастатин + Езетиміб 40 мг/10 мг, таблетки виробництва ЕЛПЕН ФАРМАЦЕУТИКАЛ КО., ІНК, Греція, з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Крестор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 40 мг, виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина, та Езетрол (езетиміб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва MSD, Греція, у здорових дорослих добровольців, які приймали препарат натще, а також проконтролювати його безпеку та переносимість у суб'єктів дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване відкрите збалансоване дослідження пероральної біоеквівалентності розувастатину з двома курсами лікування, двома сеансами, двоперіодним прийомом однієї дози + Ezetimibe 40mg/10mg Tablet ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція з такою ж дозою індивідуальних референтних препаратів, а саме Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 40 мг фірми AstraZeneca GmbH, Німеччина та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг Таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці віком від 18 до 45 років (чоловіки), індекс маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м² з вагою тіла мінімум 45 кг були відібрані після лабораторної оцінки, історії хвороби, клінічного обстеження [включаючи життєво важливі ознаки (Артеріальний тиск сидячи, температура ротової порожнини, радіальна частота пульсу та дихання швидкість), фізикальне та системне обстеження] та ЕКГ</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розувастатин дуо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Крестор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 40 мг, виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина, та Езетрол (езетиміб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва MSD, Греція</p>
15. Супутня терапія	<p>відсутня</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для ФК-параметрів AUC_{0-t} і C_{max} для відношень середніх геометричних значень тестованого</p>

	та референтного препаратів знаходяться в межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Показниками безпеки є: будь-які ПР / ПЯ, зареєстровані в процесі випробування (дані фізикального огляду та вимірювання життєво-важливих показників (АТ, ЧП і температури тіла) в процесі випробування, дані ЕКГ, результати лабораторного аналізу крові).
18. Статистичні методи	Досліджуваний препарат (Т) (розувастатин + езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry Greece) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 40 мг, компанії AstraZeneca GmbH, Німеччина та таблетки Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, MSD Греція) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступінь абсорбції після прийому разової дози, як зазначено в протоколі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	62 здорових добровольців чоловічої статі у віці від 18 до 55 років (включно); закінчили дослідження 58 добровольців чоловічої статі
20. Результати ефективності	<p>Для розувастатину C_{max} становить 92.07% - 109,17%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%.</p> <p>Для езетимібу C_{max} становить 89.14% -109.29%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>Для розувастатину AUC_{0-t} становить 92.58% - 103.24%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>Для езетимібу AUC_{0-t} становить 88.41% - 100.47%, що відповідає критерію біоеквівалентності 80.00% to 125.00%</p> <p>На підставі статистичного аналізу параметрів C_{max} і AUC_{0-t} можна зробити висновок, що для досліджуваного і референтного лікарських засобів (розувастатин + езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry Greece) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті оболонкою, по 40 мг, компанії AstraZeneca GmbH, Німеччина та таблетки Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, MSD Греція) біоеквівалентність є доведеною</p>
21. Результати безпеки	

Досліджуваний та референтний препарати добре переносилися добровольцями.

Один доброволець повідомив про ПР після прийому референтного препарату (R). Жодних серйозних або клінічно значущих побічних ефектів немає.

22. Висновок (заклучення)

Досліджуваний препарат (Д) (Розувастатин + Езетиміб 40мг/10мг, таблетки виробництва ЕЛПЕН ФАРМАЦЕУТИКАЛ КО., ІНК, Греція у порівнянні з референтним препаратом (Р) Крестор (Розувастатин) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг виробництва АстраЗенека ГмбХ, Німеччина та Езетрол (Езетиміб), таблетки по 10 мг, виробництва MSD, Греція відповідає критеріям біоеквівалентності за такими показниками за швидкістю та ступенем абсорбції після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)



Коляда В.В.

(П. І. Б.)