

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

|  |  |
|--|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | <b>ХАРТИЛ® РОЗ</b> , капсули тверді по 20 мг/5 мг; по 10 капсул у блистері; по 3 блистери у картонній коробці  |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація       | лікарський засіб з фіксованою комбінацією  |
| 2) проведені дослідження   | <p><input type="checkbox"/> так                      <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Лікарський засіб ХАРТИЛ® РОЗ, капсули тверді по 20 мг/5 мг містить діючі речовини: розувастатин кальцію, що еквівалентно розувастатину та раміприл. ХАРТИЛ® РОЗ призначений для замісної терапії артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, стан яких належним чином контролюється одночасним застосуванням раміприлу та розувастатину у тих же дозах, що і в фіксованій комбінації і у яких крім артеріальної гіпертензії також діагностовано одне з наступних захворювань:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або</li> <li>- змішана дисліпідемія (тип Ів) або</li> <li>- гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія або</li> <li>- запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.</li> </ul> <p>Представлений Заявником препарат ХАРТИЛ® РОЗ, капсули тверді по 20 мг/5 мг містить дві таблетки: таблетку, вкриту плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину (референтний лікарський засіб КРЕСТОР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, AstraZeneca UK Limited, Великобританія) та таблетку по 5 мг раміприлу (референтний лікарський засіб ТРИТАЦЕ®, таблетки, по 5 мг, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Німеччина), які продаються у всьому світі протягом багатьох років і мають встановлений профіль безпеки та ефективності. Їх біоеквівалентність продемонстрована у ході досліджень МС-0257 та МС-0210.</p> <p>Ефективність розувастатину та раміприлу, що застосовуються окремо, та ефективність комбінованої терапії, що включає статин та інгібітор АПФ, добре відома у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією.</p> <p>Доклінічні дослідження з фіксованою комбінацією доз не проводились.</p> <p>Допоміжні речовини та їх кількість у складі препарату широко застосовуються у пероральних лікарських формах і відповідають Європейській фармакопеї, Фармакопеї США та внутрішнім стандартам. Враховуючи їх фізико-хімічні властивості, біологічні властивості та встановлені домішки, можна зробити висновок, що ці допоміжні речовини не становлять суттєвої загрози для безпеки та ефективності застосування даного лікарського засобу.</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:<br>in vitro  | - |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)   | - |
| 4) канцерогенність:<br>довгострокові дослідження   | - |
| короткострокові дослідження<br>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 (несстатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | - |
| 6) 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)

EGIS PHARMACEUTICALS  
Private Limited Company (ПДНІС)  
Budapest - Hungary



Чаба ПОРОСЛАІ (Chaba POROSZLAI)

(П. І. Б.)

ЗВІТ  
про клінічне випробування № 1

|   |  |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ХАРТИЛ® РОЗ, капсули тверді по 20 мг/5 мг; по 10 капсул у блістері; по 3 блістери у картонній коробці  |
| 2. Заявник  | ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина  |
| 3. Виробник   | ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, за адресою місця провадження діяльності: 1165, м. Будапешт, вул. Бекенфельді, 118-120, Угорщина<br>ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, за адресою місця провадження діяльності: 9900, Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина  |
| 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      | лікарський засіб з фіксованою комбінацією  |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Однодозове рандомізоване відкрите двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності розувастатину/раміприлу 20 мг/10 мг твердих капсул (ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС) порівняно з Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг (АстраЗенка® Лтд) і Тритаце®, таблетки по 10 мг (Санofi-Авентіс ПЛС) у здорових, неазіатських чоловіків і хірургічно стерильних або постменопаузальних жінок-добровольців натщесерце<br>Код протоколу: 2426   |
| 6. Фаза клінічного випробування   | Фаза I   |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | з 17.07.2019 по 21.08.2019   |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Канада   |
| 9. Кількість досліджуваних  | запланована: 56<br>фактична: 56  |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Метою цього основного дослідження було оцінити біоеквівалентність розувастатину та раміприлу в комбінації фіксованих доз розувастатину/раміприлу 20 мг/10 мг у твердих капсулах порівняно з Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце®, таблетки по 10 мг, які застосовувалися одночасно у здорових, некурящих, неазіатських чоловіків та хірургічно стерильних або постменопаузальних жінок-добровольців натщесерце   |
| 11. Дизайн клінічного випробування  | Це було ключове, одноразове, рандомізоване, відкрите, двоперіодне, двопослідовне, двома методами лікування, одноцентрове двостороннє перехресне дослідження, призначене для оцінки біоеквівалентності розувастатину та раміприлу з фіксованої дози. Комбінація розувастатину/раміприлу 20 мг/10 мг у твердих капсулах проти Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце®, таблетки по 10 мг, призначених здоровим, неазіатським чоловікам і хірургічно стерильним або постменопаузальним жінкам-добровольцям натщесерце. Суб'єкти були випадковим чином розподілені до однієї з двох послідовностей дозування. Концентрацію розувастатину вимірювали у зразках плазми, зібраних протягом 72-годинного інтервалу після дозування в кожному періоді. Концентрацію раміприлу вимірювали у зразках плазми, зібраних протягом 11- |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <p>годинного інтервалу після введення дози в кожному періоді. Фармакокінетичні параметри C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, T<sub>1/2</sub>, λ, AUC<sub>t</sub>/AUC<sub>inf</sub> та залишкова площа або AUC (res%) були оцінені на основі рівнів розувастатину та раміприлу в плазмі для суб'єктів, включених до статистичного аналізу.</p>   |
| <p>12. Основні критерії включення</p> | <p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення протягом 30 днів до введення дози в 1 період:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці, які не курять (принаймні 6 місяців до першого введення препарату), чоловіки неазіатського походження* та хірургічно стерильним** або постменопаузальним жінкам***, віком від 18 років.<br/>*Неазіатський – особа, яка не походить від жодного з корінних народів Далекого Сходу, Південно-Східної Азії чи Індійського субконтиненту, включаючи, наприклад, Камбоджу, Китай, Індію, Японію, Корею, Малайзію, Пакистан, Філіппінські острови, Таїланд і В'єтнам.<br/>**Хірургічна стерильність (часткова/повна гістеректомія, двостороння овариєктомія, двостороння сальпінгоофоректомія або двостороннє перев'язування/коагуляція маткових труб) протягом принаймні 6 місяців [підтверджено медичним/операційним звітом або якщо медичний/операційний звіт недоступний за ФСГ і 17β-естрадіолом тести, якщо застосовно].<br/>***Постменопауза протягом щонайменше 1 року (підтверджено тестами на ФСГ і 17β-естрадіол)</li> <li>2. ІМТ в межах від 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> включно.</li> <li>3. Здоровий, відповідно до історії хвороби, ЕКГ, показників життєдіяльності, результатів лабораторних аналізів та фізичного огляду, як визначено ІП/субдослідником.</li> <li>4. Систолічний артеріальний тиск між 95-140 мм рт. ст. включно та діастолічний артеріальний тиск між 55-90 мм рт. ст. включно та частота серцевих скорочень між 50-100 ударами на хвилину включно, якщо ІП/субдослідник не вважає інше.</li> <li>5. Клінічні лабораторні показники в межах останнього прийнятного діапазону лабораторних тестів BPSI, якщо ІП/субдослідник не визнав ці значення «Клінічно незначними».</li> <li>6. Здатність розуміти та бути поінформованим про характер дослідження, за оцінкою персоналу BPSI. Здатність дати письмову інформовану згоду перед отриманням будь-якої процедури, пов'язаної з дослідженням. Необхідно вміти ефективно спілкуватися з персоналом клініки.</li> <li>7. Можливість голодувати не менше 14 годин і споживати стандартні страви.</li> <li>8. Готовність бути волонтером протягом усього періоду дослідження та готовність дотримуватися всіх вимог протоколу.</li> <li>9. Домовилися не робити татуювання або пірсинг до кінця навчання.</li> <li>10. погодилися не керувати автомобілем або працювати з важкою технікою, якщо відчувають запаморочення або сонливість після прийому препарату, доки не відновиться повна розумова активність.</li> <li>11. Суб'єкти жіночої статі повинні відповідати принаймні одному з наступного:<br/>- Бути хірургічно стерильним (тотальна/часткова гістеректомія, двостороння овариєктомія, двостороння сальпінгоофоректомія або двостороннє перев'язування/коагуляція маткових труб) протягом принаймні</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>6 місяців [підтверджено медичним/операційним звітом або якщо медичний/операційний висновок не доступний за ФСГ і 17<math>\beta</math>-естрадіолом тести, якщо застосовно].</p> <p>- Постменопауза протягом мінімум 1 року, підтверджена тестами на ФСГ і 17<math>\beta</math>-естрадіол.</p> <p>12. Чоловіки, які змогли стати батьками, повинні погодитися використовувати прийнятні з медичної точки зору методи контрацепції під час дослідження та протягом 30 днів після закінчення дослідження. Медично прийнятні методи контрацепції включають використання презерватива з партнеркою дітородного віку, яка використовує оральні контрацептиви, гормональний пластир, імплантат або ін'єкцію, внутрішньоматкову спіраль або діафрагму зі сперміцидом. Як метод контрацепції можна використовувати лише повну відмову.</p> <p>Якщо партнерка суб'єкта завагітніла під час його участі в дослідженні та протягом 30 днів після завершення останнього прийому препарату, він повинен був негайно повідомити про це співробітників BPSI.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p><b>ХАРТИЛ® РОЗ</b>, капсули тверді по 20 мг/10 мг;<br/>         Номер серії: 9605A0818;<br/>         (Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, виробнича дільниця 2, виробнича дільниця 3)<br/>         Дозування: 1 x 20 мг/10 мг<br/>         Спосіб застосування: Перорально натщесерце</p>  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії      | <p>Крестор® таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг;<br/>         Номер серії: V881A;<br/>         (Виробник: Astra Zeneca GmbH, Німеччина, ЄС)<br/>         Країна походження: Німеччина, ЄС<br/>         Дозування: 1 x 20 мг<br/>         Спосіб застосування: Перорально натщесерце</p> <p>Тритаце®, таблетки по 10 мг<br/>         Номер серії: D2357;<br/>         (Виробник: Sanofi S.p.A)<br/>         Країна походження: Угорщина<br/>         Дозування: 1 x 10 мг<br/>         Спосіб застосування: Перорально натщесерце</p>  |
| 15. Супутня терапія   | Жодного. Критеріями для виключення були рецептурні та безрецептурні препарати протягом 14 днів до дозування.   |
| 16. Критерії оцінки ефективності                                  | Біоеквівалентність препаратів, що оцінюються шляхом порівняння основних C <sub>max</sub> та AUC.   |
| 17. Критерії оцінки безпеки                                       | Безпеку оцінювали за допомогою вимірювання життєво важливих ознак, клінічних лабораторних тестів (включаючи гематологію, аналіз сечі та біохімічний аналіз сироватки крові), фізичних оглядів та побічних явищ, про які повідомляли суб'єкти, які отримували медикаментозне лікування. Крім того, тести на гемоглобін і гематокрит були проведені під час реєстрації в 2 період.   |
| 18. Статистичні методи  | <p>Описові статистичні дані (мінімальні, максимальні, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) усіх фармакокінетичних параметрів були надані як для розувастатину, так і для раміприлу для досліджуваного і препарату порівняння.</p> <p>Параметри для AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> і C<sub>max</sub> були перетворені перед аналізом за допомогою натурального логарифмічного перетворення. ANOVA, включаючи послідовність, суб'єктів,</p>   |

|  | <p>вкладених у послідовність, період і лікування, як фіксовані ефекти, проводили на ln-трансформованих даних для AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> і C<sub>max</sub> і на нетрансформованих даних для T<sub>max</sub>, λ і T<sub>1/2</sub>. T<sub>max</sub> аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту (критерію Вілкоксона). 90% СІ співвідношень тест/еталон середніх геометричних для AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> і C<sub>max</sub> розраховували на основі LSMEANS і ESTIMATE ANOVA. Щоб встановити біоеквівалентність, розраховані 90% СІ для співвідношення геометричних середніх для AUC<sub>t</sub> і C<sub>max</sub>, засновані на логарифмічних трансформованих даних, повинні повністю міститися в межах прийнятного діапазону 80,00%-125,00% для розувастатину та раміприлу, визначеного ЕМА.</p>   |             |            |            |             |           |                     |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
|--|--|-------------|------------|------------|-------------|-----------|---------------------|-----|---------------------|-----|---------------------|----|------|------------------|----|-------|------|------|-------|------|---------------------|--------------|----|------|-----|------|------|-----|------------|---------|----|-------|------|------|-------|------|-----------|----------|-------|-------------|-----------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Наступна таблиця стосується 56 суб'єктів, включених до набору даних. Було 37 чоловіків і 19 жінок.</p> <table border="1" data-bbox="614 633 1447 943"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Вік (роки)</th> <th colspan="2">Зріст</th> <th colspan="2">Вага</th> <th rowspan="2">ІМТ</th> <th rowspan="2">Раса/національність</th> </tr> <tr> <th>см</th> <th>ДУ</th> <th>кг</th> <th>фунт</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>55</td> <td>169.9</td> <td>66.9</td> <td>77.8</td> <td>171.6</td> <td>26.9</td> <td>Латино-американська</td> </tr> <tr> <td>Середнє (SD)</td> <td>10</td> <td>10.0</td> <td>3.9</td> <td>11.9</td> <td>26.3</td> <td>2.5</td> <td>Європеїдна</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>56</td> <td>169.9</td> <td>66.9</td> <td>76.7</td> <td>169.0</td> <td>27.7</td> <td>Негроїдна</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>23-72</td> <td>151.3-194.9</td> <td>59.6-76.7</td> <td>55.6-101.7</td> <td>122.6-224.2</td> <td>20.5-29.9</td> <td>Азіатська</td> </tr> </tbody> </table>   |             | Вік (роки) | Зріст      |             | Вага      |                     | ІМТ | Раса/національність | см  | ДУ                  | кг | фунт | Середнє значення | 55 | 169.9 | 66.9 | 77.8 | 171.6 | 26.9 | Латино-американська | Середнє (SD) | 10 | 10.0 | 3.9 | 11.9 | 26.3 | 2.5 | Європеїдна | Медіана | 56 | 169.9 | 66.9 | 76.7 | 169.0 | 27.7 | Негроїдна | Діапазон | 23-72 | 151.3-194.9 | 59.6-76.7 | 55.6-101.7 | 122.6-224.2 | 20.5-29.9 | Азіатська |
|  | Вік (роки)   |             |            | Зріст      |             | Вага      |                     |     |                     | ІМТ | Раса/національність |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
|  |  | см          | ДУ         | кг         | фунт        |           |                     |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| Середнє значення   | 55   | 169.9       | 66.9       | 77.8       | 171.6       | 26.9      | Латино-американська |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| Середнє (SD)   | 10   | 10.0        | 3.9        | 11.9       | 26.3        | 2.5       | Європеїдна          |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| Медіана  | 56   | 169.9       | 66.9       | 76.7       | 169.0       | 27.7      | Негроїдна           |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| Діапазон   | 23-72  | 151.3-194.9 | 59.6-76.7  | 55.6-101.7 | 122.6-224.2 | 20.5-29.9 | Азіатська           |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| <p>20. Результати ефективності</p>   | <p>Співвідношення геометричних LS-значень та відповідний 90% довірчий інтервал для C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub> знаходились у допустимих межах від 80,00 до 125,00%.</p>   |             |            |            |             |           |                     |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| <p>21. Результати безпеки</p>  | <p>Загалом 43 легких побічних явищ відчули суб'єкти після прийому досліджуваного препарату ХАРТИЛ® РОЗ, капсули тверді по 20 мг/10 мг. Загалом 27 легких побічних явищ відчули суб'єкти після прийому препаратів порівняння Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце®, таблетки по 10 мг. Жодних побічних явищ, пов'язаних з клінічними лабораторними дослідженнями, суб'єкти не відчували після дослідження. Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні серйозні побічні ефекти.</p>  |             |            |            |             |           |                     |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |
| <p>22. Висновок (заключення)</p>   | <p>Випробуваний препарат продемонстрував порівнянну швидкість і ступінь всмоктування розувастатину з препаратами порівняння Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце®, таблетки по 10 мг. Тест/еталон (T/R) середнє геометричне співвідношення (GMR) для розувастатину становили приблизно 96% і 97% для AUC<sub>t</sub> і C<sub>max</sub>, відповідно, з відповідними 90% СІ, що містилися в межах прийнятного діапазону 80,00% - 125,00%, визначеного ЕМА. Випробуваний продукт продемонстрував порівнянну швидкість і ступінь абсорбції раміприлу з референтними продуктами з середнім геометричним співвідношенням (GMR) тест/еталон (T/R) приблизно 99% і 101% для AUC<sub>t</sub> і C<sub>max</sub>, відповідно, з відповідним значенням 90% СІ містяться в діапазоні прийнятності ЕМА 80,00% - 125,00%. Таким чином, було продемонстровано біоеквівалентність між фіксованою комбінацією розувастатину/раміприлу 20 мг/10 мг у твердих капсулах (досліджуваний препарат) і Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг та Тритаце®, таблетки по 10 мг (препарати порівняння) здоровим, неазіатські чоловіки та</p> |             |            |            |             |           |                     |     |                     |     |                     |    |      |                  |    |       |      |      |       |      |                     |              |    |      |     |      |      |     |            |         |    |       |      |      |       |      |           |          |       |             |           |            |             |           |           |

|  |  |
|--|--|
|  | хірургічно стерильні або жінки-добровольці після менопаузи натщесерце. |
|--|--|

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

EGIS PHARMACEUTICALS  
Private Limited Company

---

(підпис)



Чаба ПОРОСЛАІ (Chaba POROSZLAI)

---

(П. І. Б.)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування № 2**

6

|   |  |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)   | <b>ХАРТИЛ® РОЗ</b> , капсули тверді по 20 мг/5 мг; по 10 капсул у блистері; по 3 блистери у картонній коробці  |
| 2. Заявник  | ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина  |
| 3. Виробник   | <b>ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС</b> , за адресою місця провадження діяльності: <b>1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина</b><br><b>ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС</b> , за адресою місця провадження діяльності: <b>9900, Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина</b>  |
| 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        | лікарський засіб з фіксованою комбінацією  |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Рандомізоване відкрите 3-стороннє перехресне дослідження біодоступності для оцінки фармакокінетичної взаємодії між таблетками, вкритими плівковою оболонкою розувастатину 20 мг (Крестор®) і раміприлом 10 мг (Тритаце) при одночасному введенні порівняно з прийомом кожного препарату окремо, після одноразової дози здоровим суб'єктам натщесерце.<br>Код протоколу: 150301   |
| 6. Фаза клінічного випробування   | Фаза I   |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                    | з 15.08.2015 по 08.09.2015   |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                                 | Канада   |
| 9. Кількість досліджуваних  | запланована: 44<br>фактична: 42  |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                               | Основною метою цього дослідження було оцінити потенціал фармакокінетичної взаємодії між розувастатином і раміприлом після одночасного прийому Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце®, таблетки по 10 мг порівняно із застосуванням кожного препарату окремо при одноразовому прийомі натщесерце.<br>Другою метою цього дослідження було визначення безпеки та переносимості одночасного застосування розувастатину та раміприлу порівняно з окремим застосуванням розувастатину та раміприлу.  |
| 11. Дизайн клінічного випробування  | Це було одноцентрове, порівняльне ВА, відкрите (сліпе дослідження біоаналітичної лабораторії), рандомізоване, тристороннє перехресне дослідження з одноразовою дозою для оцінки потенціалу фармакокінетичної взаємодії між розувастатином і раміприлом після одночасного застосування Крестор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг і Тритаце® порівняно із застосуванням кожного препарату окремо, коли його вводять одноразово натщесерце. Перед початком дослідження суб'єкти були випадковим чином розподілені на лікування відповідно до схеми рандомізації, створеної inVentiv. Суб'єкти перебували в клініці inVentiv принаймні за 10 годин до введення препарату до 25 годин після введення дози в кожному періоді. Суб'єктам було запропоновано повернутися до клінічного |

|   |  |
|---|--|
|   | закладу для повторних візитів. Фази лікування були розділені періодами вимивання щонайменше 28 днів.   |
| 12. Основні критерії включення                                    | Суб'єкти повинні бути здоровими, віком $\geq 18$ і $\leq 50$ років, з індексом маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м <sup>2</sup> і масою тіла $\geq 50,0$ кг. Процедури скринінгу включали інформовану згоду, критерії включення/виключення, історії хвороби та лікування, демографічні дані, вимірювання тіла, вимірювання життєво важливих функцій, електрокардіограму з 12 відведеннями (ЕКГ), фізикальне обстеження, скринінг сечі на наркотики, тест на алкоголь у диханні, тест на котинін у сечі та клінічні лабораторні дослідження (гематологічні, біохімічні, серологічні, ендокринологічні та аналіз сечі). Усі суб'єкти відповідали критеріям включення та виключення, описаним у протоколі, і були визнані відповідними для участі в цьому дослідженні. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Крестор® таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг;<br>Номер серії: KS605;<br>(Виробник: Astra Zeneca Ltd, Угорщина)<br>Країна походження: Угорщина<br>Дозування: 1 x 20 мг<br>Спосіб застосування: Перорально<br><br>Тритаце®, таблетки по 10 мг<br>Номер серії: 3Y819;<br>(Виробник: Sanofi Aventis PLC, Угорщина)<br>Країна походження: Угорщина<br>Дозування: 1 x 10 мг<br>Спосіб застосування: Перорально  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії      | Крестор® таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг;<br>Номер серії: KS605;<br>(Виробник: Astra Zeneca Ltd, Угорщина)<br>Країна походження: Угорщина<br>Дозування: 1 x 20 мг<br>Спосіб застосування: Перорально<br><br>Тритаце®, таблетки по 10 мг<br>Номер серії: 3Y819;<br>(Виробник: Sanofi Aventis PLC, Угорщина)<br>Країна походження: Угорщина<br>Дозування: 1 x 10 мг<br>Спосіб застосування: Перорально  |
| 15. Супутня терапія   | Жодного. Ліки, що відпускаються за рецептом і без рецепта, були заборонені протягом усього дослідження.  |
| 16. Критерії оцінки ефективності                                  | Фармакокінетика:<br>Для всіх аналізованих речовин (розувастатин, раміприл і раміприлат): AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , C <sub>max</sub> , залишкова площа, T <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> el і Kel.   |
| 17. Критерії оцінки безпеки                                       | Побічні явища (ПЯ), життєво важливі ознаки та стандартні клінічні лабораторні оцінки.  |
| 18. Статистичні методи  | Фармакокінетика:<br>• Для всіх аналітів (розувастатин, раміприл і раміприлат) параметричний дисперсійний аналіз AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> el і Kel; геометричні довірчі інтервали для AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> і C <sub>max</sub> ; і непараметричний тест (Wilcoxon) для T <sub>max</sub> ;<br>• Фактори в моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт (послідовність), період і лікування;<br>• Ln-перетворені параметри: AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-inf</sub> і C <sub>max</sub> .   |

|  | <p>Ступінь фармакокінетичної взаємодії розувастатину з раміприлом і раміприлатом слід було оцінити описово на основі 90% довірчих інтервалів, розрахованих для всіх аналітів. Метою цього дослідження не було оцінювання результатів відповідно до стандартної методології біоеквівалентності, а скоріше використання цих показників як керівництва для інтерпретації фармакокінетичної взаємодії.</p> <p>Порівняльну біодоступність раміприлату слід було використовувати лише як допоміжну інформацію.</p> <p>Безпека:<br/>Опис лише для ПЯ.</p>  |               |               |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|--|---|---------------|---------------|----------------------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------------------|--------|--------|----------|---------|---------|---------|----|----|---------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|----------|---------------|---------------|---------|-------|-------|------------|-----------------------|-------------|-------------|----------|---------------|---------------|---------|-------|-------|-----------|-----------------------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|---------|-------|-------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Детальна статистика демографічних даних для суб'єктів, включених у фармакокінетичну популяцію</p> <table border="1" data-bbox="580 566 1449 1357"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Категорія</th> <th colspan="2">Фармакокінетична популяція</th> </tr> <tr> <th>A/B<br/>N=41</th> <th>A/C<br/>N=42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Вік (років)</td> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>35 ± 7</td> <td>35 ± 7</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>25 - 49</td> <td>25 - 49</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>25,78 ± 2,43</td> <td>25,81 ± 2,41</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>20,27 ± 29,94</td> <td>20,27 ± 29,94</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>25,73</td> <td>25,73</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Зріст (см)</td> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>173,2 ± 6,6</td> <td>173,2 ± 6,5</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>160,0 – 188,5</td> <td>160,0 – 188,5</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>174,0</td> <td>173,5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Вага (кг)</td> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>77,61 ± 10,46</td> <td>77,70 ± 10,35</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>55,00 – 98,10</td> <td>55,00 – 98,10</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>78,20</td> <td>78,20</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>N:</b> Кількість спостережень; <b>SD:</b> Стандартне відхилення;<br/><b>BMI:</b> Індекс маси тіла.<br/>Лікування А = AstraZeneca Ltd, Угорщина (Крестор®), розувастатин 1 x 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що застосовуються разом з Sanofi-Aventis PLC, Угорщина (Тритаце®), раміприл 1x10 мг таблетки.<br/>Лікування В = AstraZeneca Ltd, Угорщина (Крестор®), розувастатин 1 x 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою<br/>Лікування С = Sanofi-Aventis PLC, Угорщина (Тритаце®), раміприл 1x10 мг таблетки</p> | Категорія     |               | Фармакокінетична популяція |  | A/B<br>N=41 | A/C<br>N=42 | Вік (років) | Середнє значення ± SD | 35 ± 7 | 35 ± 7 | Діапазон | 25 - 49 | 25 - 49 | Медіана | 35 | 35 | Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) | Середнє значення ± SD | 25,78 ± 2,43 | 25,81 ± 2,41 | Діапазон | 20,27 ± 29,94 | 20,27 ± 29,94 | Медіана | 25,73 | 25,73 | Зріст (см) | Середнє значення ± SD | 173,2 ± 6,6 | 173,2 ± 6,5 | Діапазон | 160,0 – 188,5 | 160,0 – 188,5 | Медіана | 174,0 | 173,5 | Вага (кг) | Середнє значення ± SD | 77,61 ± 10,46 | 77,70 ± 10,35 | Діапазон | 55,00 – 98,10 | 55,00 – 98,10 | Медіана | 78,20 | 78,20 |
| Категорія  |   |               |               | Фармакокінетична популяція |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  |   | A/B<br>N=41   | A/C<br>N=42   |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| Вік (років)  | Середнє значення ± SD   | 35 ± 7        | 35 ± 7        |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Діапазон  | 25 - 49       | 25 - 49       |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Медіана   | 35            | 35            |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )  | Середнє значення ± SD   | 25,78 ± 2,43  | 25,81 ± 2,41  |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Діапазон  | 20,27 ± 29,94 | 20,27 ± 29,94 |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Медіана   | 25,73         | 25,73         |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| Зріст (см)   | Середнє значення ± SD   | 173,2 ± 6,6   | 173,2 ± 6,5   |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Діапазон  | 160,0 – 188,5 | 160,0 – 188,5 |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Медіана   | 174,0         | 173,5         |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| Вага (кг)  | Середнє значення ± SD   | 77,61 ± 10,46 | 77,70 ± 10,35 |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Діапазон  | 55,00 – 98,10 | 55,00 – 98,10 |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
|  | Медіана   | 78,20         | 78,20         |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| <p>20. Результати ефективності</p>   | <p>Співвідношення геометричних LS-значень та відповідний 90% довірчий інтервал для C<sub>max</sub> та AUC<sub>T</sub> знаходились у допустимих межах від 80,00 до 125,00%.</p>  |               |               |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |
| <p>21. Результати безпеки</p>  | <p>Загалом 21 із 44 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, повідомили про 46 ТЕАЕ (популяція безпеки). Розподіл за групами лікування виглядає наступним чином: 17 ТЕАЕ повідомили 19,0% (n=8) із 42 суб'єктів, які отримували лікування А, вісім ТЕАЕ повідомили 14,6% (n=6) із 41 суб'єкта, які отримували лікування В, і 21 ТЕАЕ повідомили 38,6% (n=17) із 44 суб'єктів, які отримували лікування С. Найчастіше повідомлялося про ТЕАЕ «головний біль» і «назофарингіт», про</p>  |               |               |                            |  |             |             |             |                       |        |        |          |         |         |         |    |    |                                       |                       |              |              |          |               |               |         |       |       |            |                       |             |             |          |               |               |         |       |       |           |                       |               |               |          |               |               |         |       |       |

|                           |  |
|---------------------------|--|
|                           | <p>кожен з яких повідомили 15,9% (n=7) суб'єктів, які становили популяцію безпеки. .</p> <p>Загальна кількість повідомлених ТЕАЕ була вищою після застосування лікування А та С, ніж лікування В. Однак не було суттєвих відмінностей між кожною групою лікування при порівнянні кількості суб'єктів для кожного терміну РТ MedDRA®, за винятком «назофарингіту». » і «сонливість», про які повідомляли лише суб'єкти після прийому препаратів А і С. Тим не менш, не очікувалося жодних проблем з безпекою, усі ТЕАЕ «сонливість» і «назофарингіт» були легкого ступеня тяжкості та зникли до кінця цього клінічного дослідження. Ці варіації у виникненні побічних ефектів серед видів лікування зазвичай спостерігаються в цьому типі клінічних випробувань через коротку тривалість дослідження, невелику досліджувану популяцію та одноразову дозу, що вводиться в кожен період. Таким чином, спостережувану різницю між методами лікування можна віднести до випадкового ефекту та вважати незначною.</p> <p>З 46 повідомлених ТЕАЕ 43 були розцінені як легкі, а три – як середнього ступеня тяжкості.</p> <p>З 46 повідомлених ТЕАЕ зв'язок 13 було визнано можливим, один – малоймовірним, а 32 – не пов'язаними.</p> <p>Під час цього дослідження не було повідомлено про смертельні випадки чи інші СНЯ. В одного суб'єкта спостерігався значний ТЕАЕ «ураження шкіри», а в іншого — значний ТЕАЕ «целюліт»; однак їхня безпека під час дослідження не була під загрозою. Після завершення клінічної частини дослідження результати суб'єктів, які завершили процедури виходу з дослідження, включаючи клінічні лабораторні тести та вимірювання життєво важливих функцій, підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я суб'єктів.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Безпека:<br/>Усі препарати добре переносилися, без серйозних побічних ефектів і істотних відмінностей у профілях безпеки між препаратами.</p> <p>Фармакокінетика:<br/>Для порівняння між лікуванням А (Crestor+Tritace) і лікуванням В (тільки Crestor), результати, як правило, демонструють, що обидва лікування мають порівнянну швидкість і ступінь поглинання. 90% геометричні довірчі інтервали як для АUC, так і для C<sub>max</sub> знаходяться в діапазоні від 80,00% до 125,00%. Таким чином, результати, отримані для розувастатину, не свідчать про фармакокінетичну взаємодію між обома сполуками.</p> <p>Для порівняння між лікуванням А (Crestor+Tritace) і лікуванням С (тільки Tritace), 90% геометричні довірчі інтервали як для АUC, так і для C<sub>max</sub> знаходяться в діапазоні від 80,00% до 125,00%. Отже, це свідчить про те, що за результатами застосування раміприлу не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії між обома сполуками.</p>   |

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

EGIS PHARMACEUTICALS  
Private Limited Company  
Budapest - Hungary (підпис)



Чаба ПОРОСЛАІ (Chaba POROSZLAI)

(П. І. Б.)