

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики 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	—
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)



(підпис)

Торган ОМ

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
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 (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів «РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), та «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Великобританія), за участю здорових добровольців при однократному прийомі натщесерце Код випробування: FFD-RS-20
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 25.08.2018 р. по 25.10.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Україна (клінічний етап); • Чеська Республіка (біоаналітичний етап, статистична обробка фармакокінетичних даних).
9. Кількість досліджуваних	запланована: скринінг — 46, рандомізація — 30; фактична: скриновано — 42, рандомізовано — 30, завершило участь — 30*

	*У IV періоді (референтний препарат R) для 1 добровольця не було отримано зразки крові для визначення рівня розувастатину в 3-х останніх часових точках.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: оцінка біоеквівалентності лікарських засобів (ЛЗ) РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), і Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Великобританія), шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натщесерце здоровими добровольцями.</p> <p>Додаткова мета: порівняти переносимість та безпеку ЛЗ РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), і Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Великобританія), при одноразовому прийомі натщесерце здоровими добровольцями.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) дослідження з оцінки біоеквівалентності за одноразового прийому здоровими добровольцями кожного з досліджуваних ЛЗ натщесерце, з «засліпленням» аналітичного етапу дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ і $\leq 30 \text{ кг/м}^2$, які не палять та які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий лікарський засіб (Т): РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг розувастатину (у формі розувастатину кальцію)</p> <p>Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна)</p> <p>МНН: розувастатин</p> <p>Спосіб застосування: одноразово в дозі 20 мг розувастатину (1 таблетка) всередину натщесерце у кожному періоді дослідження</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб (R): Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг розувастатину (у формі розувастатину кальцію)</p> <p>Виробник: «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Великобританія)</p> <p>МНН: розувастатин</p> <p>Спосіб застосування: одноразово в дозі 20 мг розувастатину (1 таблетка) всередину натщесерце у кожному періоді дослідження</p>

15. Супутня терапія	Було заборонено прийом будь-яких ЛЗ менш ніж за 14 днів до початку процедур скринінгу, а також прийом будь-яких ЛЗ протягом дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень геометричних середніх значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max}) розувастатину для тестового і референтного ЛЗ.</p> <p>ЛЗ вважали біоеквівалентними за умови, що 90% довірчі інтервали для співвідношень геометричних середніх значень AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} розувастатину знаходилися в межах 80,00–125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» (від нуля до останнього відбору крові з концентрацією вище нижнього порогу кількісного визначення t); $AUC_{0-\infty}$ — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» (від нуля до нескінченності); C_{max} — максимальна концентрація аналіту в плазмі крові.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ, зареєстрованих під час дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проведено з використанням програмного забезпечення WinNonLin (Pharsight Corporation, США) SAS® (SAS Institute Inc., США) та MS Excel (Microsoft Corporation, США). Виконано дисперсійний аналіз (ANOVA) для показників C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ із використанням процедури загальної лінійної моделі, в якій оцінювали вплив таких факторів, як «Послідовність», «Доброволець (включений у послідовність)», «Період» і «Препарат».
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі включені добровольці були європеїдної раси і віком від 18 до 41 року (в середньому $29,30 \pm 6,65$ роки); 15 добровольців були чоловічої статі (50%), решта — жіночої.
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 30 добровольців, які прийняли досліджувані ЛЗ в 4-х періодах (двічі тестовий та двічі референтний ЛЗ). Таким чином, оцінено 60 пар даних (N=60).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p>

Параметр ФК	N	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу	
			Нижня	Верхня
C_{max}	60	98,10	91,19	105,53
AUC_{0-t}	60	99,07	93,67	104,79
$AUC_{0-\infty}$	60	97,81	92,18	103,78

З наведеної таблиці видно, що 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (T/R) знаходяться у прийнятних межах від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, що свідчить про біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному.

Скорочення: T — тестовий лікарський засіб; R — референтний лікарський засіб; ФК — фармакокінетика. Інші скорочення — див. пункт 16.


21. Результати оцінки безпеки

В ході дослідження зафіксовані тільки несерйозні побічні явища (ПЯ) легкої тяжкості. Випадків серйозних ПЯ не було.

22. Висновок (заключення)

За результатами дослідження показано, що 90% довірчі інтервали для співвідношень (T/R) середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності 80,00–125,00%. Тому розроблений ЛЗ РОЗУВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг розувастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), біоеквівалентний референтному ЛЗ Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг розувастатину, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Великобританія).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (П. І. Б.)