


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РОЗЗОР, капсули тверді по 75 мг/5 мг; 75 мг/10 мг; 75 мг/20 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
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	<p>Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція) за участю здорових добровольців</p> <p>Код дослідження: ASR-TBE Версія протоколу 3.0 від 05.03.2021</p>				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Дата початку клінічного етапу дослідження: 19.09.2020</p> <p>Дата завершення клінічного етапу дослідження: 02.03.2021</p>				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	<p>запланована: рандомізовано 36 здорових добровольців</p> <p>фактична: рандомізовано 36 здорових добровольців</p>				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна: Доведення біоеквівалентності фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція) натще здоровими добровольцями шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності.</p> <p>Вторинна: Вивчення фармакокінетики досліджуваних аналітів в різних біологічних рідинах (плазма та капілярна кров).</p>				


11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, повне повторне, перехресне з двома послідовностями, чотирма періодами, порівняльне дослідження біоеквівалентності за участю здорових добровольців
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження. - Стать: чоловіча, жіноча. - Вік: від 18 до 50 років включно. - Індекс маси тіла (ІМТ): $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг/м}^2$. - Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного і 70 мм рт. ст. діастолічного включно. - Негативний результат тесту на наявність вірусу SARS-CoV-2 у назофарингеальному біоматеріалі методом ПЛР.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг; (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для перорального застосування.
14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії	<p>«КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) для перорального застосування.</p> <p>«TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція) для перорального застосування.</p>
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності застосовано метод, заснований на обчисленні 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину досліджуваних препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00-125.00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯ/ПР.
18. Статистичні методи	<p>Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.3 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На основі кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти, саліцилової кислоти в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, K_{el}, $T_{1/2}$, AUC_{res}.</p> <p>На основі кількісного визначення розувастатину в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-72)}$, K_{el}, $T_{1/2}$.</p>

	<p>Для логарифмічно перетворених параметрів C_{\max} і $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Розраховано коефіцієнти міжсуб'єктної та внутрішньосуб'єктної варіацій для зазначених параметрів.</p> <p>Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max} і $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В дослідженні прийняли участь 22 чоловіків та 14 жінок. Середній вік всіх добровольців – 31.53 (± 8.05) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 157 см до 186 см, в середньому 172.69 (± 8.86) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 48.85 до 97.15 кг, в середньому 71.76 (± 11.01). Індекс маси тіла (в середньому 24.1 (± 3.4) $\text{кг}/\text{м}^2$) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 \text{ кг}/\text{м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$).</p>
20. Результати ефективності	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max}, $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину знаходяться в межах 80.00-125.00%.</p>
21. Результати безпеки	<p>В ході клінічного дослідження було зафіксовано 1 випадок ПЯ/ЛР у 1 добровольця, після прийому препарату Т зафіксовано 1 ПЯ/ЛР, після прийому препарату R ПЯ/ЛР не зафіксовано. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Біоеквівалентність фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція), доведена.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський</p> 

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	РОЗЗОР, капсули тверді по 75 мг/5 мг; 75 мг/10 мг; 75 мг/20 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Відповідно до Керівництва доклінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських препаратів (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), коли фіксована комбінація, що розробляється, включає сполуки, для яких достатньо документально підтверджений досвід їх індивідуального та комбінованого використання у людини, дослідження на тваринах, як правило, проводити не потрібно (СРМР/ЕWР/240/95). РОЗЗОР містить лікарські речовини, які застосовуються комбіновано протягом тривалого періоду часу в клінічній практиці. Як запропоновані дози для лікарських речовин, так і схема дозування препарату РОЗЗОР відповідають дозам лікарських речовин при їх індивідуальному призначенні. Одночасне застосування статинів та ацетилсаліцилової кислоти є загальною практикою профілактики серцево-судинних ускладнень.</p>					
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)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський  (підпис)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РОЗЗОР, капсули тверді по 75 мг/5 мг; 75 мг/10 мг; 75 мг/20 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
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	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція) за участю здорових добровольців Код дослідження: ASR-TBE Версія протоколу 3.0 від 05.03.2021				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 19.09.2020 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 02.03.2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізовано 36 здорових добровольців фактична: рандомізовано 36 здорових добровольців				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Доведення біоеквівалентності фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція) натще здоровими добровольцями шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності. Вторинна: Вивчення фармакокінетики досліджуваних аналітів в різних біологічних рідинах (плазма та капілярна кров).				

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, повне повторне, перехресне з двома послідовностями, чотирма періодами, порівняльне дослідження біоеквівалентності за участю здорових добровольців
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження. - Стать: чоловіча, жіноча. - Вік: від 18 до 50 років включно. - Індекс маси тіла (ІМТ): $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг/м}^2$. - Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного і 70 мм рт. ст. діастолічного включно. - Негативний результат тесту на наявність вірусу SARS-CoV-2 у назофарингеальному біоматеріалі методом ПЛР.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг; (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна); серія CL0103С.
14. Препарати порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>«КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія); серія РW723.</p> <p>«TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція); серія DA4405.</p>
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності застосовано метод, заснований на обчисленні 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину досліджуваних препаратів. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{\max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину досліджуваних препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00-125.00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯ/ПР.
18. Статистичні методи	<p>Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.3 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На основі кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти, саліцилової кислоти в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, K_{el}, $T_{1/2}$, AUC_{res}.</p> <p>На основі кількісного визначення розувастатину в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: C_{\max}, T_{\max}, $AUC_{(0-72)}$, K_{el}, $T_{1/2}$.</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів наведені показники</p>

	<p>описової статистики: кількість вимірювань (n), середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), мінімальне значення (Min), максимальне значення (Max) і медіана (Median).</p> <p>Для логарифмічно перетвореного параметра C_{max} референтного препарату виконано багатофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період, повторність прийому референтного препарату. За результатами даного дисперсійного аналізу оцінена внутрішньосуб'єктна варіація ацетилсаліцилової кислоти та розувастатину для референтного препарату по параметру C_{max}. Оскільки внутрішньосуб'єктна варіація для C_{max} референтного препарату склала <30%, інтервал прийнятності біоеквівалентності для фармакокінетичного параметру C_{max} не було розширено.</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Розраховано коефіцієнти міжсуб'єктної та внутрішньосуб'єктної варіацій для зазначених параметрів.</p> <p>Обчислені значення 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} і $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину.</p> <p>Висновки щодо біоеквівалентності досліджуваних препаратів були зроблені за результатами вивчення фармакокінетики в плазмі крові здорових добровольців, результати оформлені в Звіті про статистичну обробку фармакокінетичних даних та Заключному звіті, які подані на розгляд в ДЕЦ України. Кількісне визначення досліджуваних аналітів в капілярній крові здорових добровольців та порівняльний аналіз буде виконано після оформлення даних звітів та представлено у вигляді Додатку до Заключного звіту, який буде подано на розгляд в ДЕЦ України після реєстрації препарату.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>В дослідженні прийняли участь 22 чоловіків та 14 жінок. Середній вік всіх добровольців – 31.53 (± 8.05) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 157 см до 186 см, в середньому 172.69 (± 8.86) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 48.85 до 97.15 кг, в середньому 71.76 (± 11.01). Індекс маси тіла (в середньому 24.1 (± 3.4) kg/m^2) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 kg/m^2$ та $\leq 30 kg/m^2$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину знаходяться в межах 80.00-125.00%.</p>

21. Результати безпеки	В ході клінічного дослідження було зафіксовано 1 випадок ПЯ/ПР у 1 добровольця, після прийому препарату Т зафіксовано 1 ПЯ/ПР, після прийому препарату R ПЯ/ПР не зафіксовано. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.
22. Висновок (заключення)	Дослідження з оцінки біоеквівалентності фіксованої комбінації «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція), проведено в повній відповідності до Протоколу дослідження. Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ ацетилсаліцилової кислоти та C_{max} і $AUC_{(0-72)}$ розувастатину знаходяться в межах 80.00-125.00%, що свідчить про те, що фіксована комбінація «РОЗЗОР», капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та одночасний прийом монопрепаратів «КРЕСТОР», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та «TROMBYL», таблетки по 75 мг (Pfizer AB, Швеція), біоеквівалентні.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Генеральний директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» І. Б. Погромський

