


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):	КЛІВАС® ДУО			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією			
2) проведені дослідження	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="radio"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
	<p><i>Оскільки тип лікарського засобу, за яким проводиться реєстрація - лікарський засіб з фіксованою комбінацією. Відповідно до Керівництва ЄМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) власних доклінічних досліджень з фармакології, фармакокінетики та токсикології не проводились. Літературні дані наведені у Модулі 4.</i></p>			
2. Фармакологія:				
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані			
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані			
3) фармакологія безпеки	Літературні дані			

4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Літературні дані
2) всмоктування	Літературні дані
3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Літературні дані
2) токсичність у разі повторних введень	Літературні дані
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Літературні дані
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність:	Літературні дані
довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Літературні дані
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Літературні дані

ембріотоксичність	Літературні дані
пренатальна і постнатальна токсичність	Літературні дані
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Літературні дані
6) місцева переносимість	Літературні дані
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані
антигенність (утворення антитіл)	Літературні дані
імунотоксичність	Літературні дані
дослідження механізмів дії	Літературні дані
лікарська залежність	Літературні дані
токсичність метаболітів	Літературні дані
токсичність домішок	Літературні дані
інше	Літературні дані
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Літературні дані
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) _____ <i>Сороколєтова А.Б.</i> (П. І. Б.) _____

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 № 1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<i>КЛІВАС® ДУО, капсули тверді, по 5 мг/100 мг, 10 мг/100 мг, по 20 мг/100 мг</i>				
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>				
3. Виробник	<i>Адамед Фарма С.А.</i>				
4. Проведені дослідження:	•	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб з фіксованою комбінацією</i>				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, відкрите, що включає 3 схеми лікування, перехресне, порівняльних дослідження біодоступності для оцінки лікарської взаємодії між таблетками Crestor 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, та таблетками Aspirin®N 100 мг, таблетки, при одночасному застосуванні проти прийому кожного препарату окремо здоровими добровольцями після їди.</i>				

	<p><i>Код протокола спонсора №: ROS-ACE-DDI-02-18</i></p> <p><i>Дослідження КВІНТА №: 732/18</i></p>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Дослідження міжлікарської взаємодії</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>З 11 лютого 2019 по 02 квітня 2019</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Чеська Республіка</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>запланована: 60 добровольців; фактична: 59 добровольців завершили усі фази дослідження.</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Основною метою дослідження було оцінити можливу фармакокінетичну взаємодію між ацетилсаліциловою кислотою та розувастатином після прийому одноразової дози у здорових добровольців в умовах годування. Взаємодія цих продуктів оцінювалася на основі 90% довірчих інтервалів відношення геометричних середніх значень $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} ацетилсаліцилової кислоти та $AUC_{(0-72)}$ та C_{max} розувастатину як основних параметрів. Метою цього дослідження було не оцінювати результати за стандартною методологією біоеквівалентності, а скоріше використовувати ці заходи як керівництво для інтерпретації фармакокінетичної взаємодії. Інші фармакокінетичні параметри ацетилсаліцилової кислоти та розувастатину були представлені як вторинні параметри та всі фармакокінетичні параметри ацетилсаліцилової кислоти були представлені як допоміжні дані (лише для інформаційних цілей).</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Дослідження було одноцентровим, рандомізованим, одноразовим, триразовим, шести послідовним, триперіодним, відкритим, лабораторно-сліпим, перехресним дослідженням взаємодії у здорових чоловіків та невагітних жінок або що годують груддю, після їди. Дослідження складалося з трьох періодів дослідження з періодом "вимивання" не менше 14 днів між прийомами.</i>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Здорові чоловіки та невагітні жінки, які не годують груддю, віком 18-55 років включно (на день підписання МКФ). Кавказька раса.</i> - <i>Некурячий або колишній курець (який кинув палити принаймні за 6 місяців до першого прийому).</i> - <i>Індекс маси тіла (ІМТ) = від 18,5 до 30 кг/м² включно (на день скринінгу) та вага ≥ 55 кг (на день скринінгу).</i> - <i>Фізичний огляд без суттєвих відхилень у день скринінгу.</i> - <i>Життєво важливі ознаки та ЕКГ без значних відхилень у день скринінгу.</i> - <i>Усі результати лабораторного скринінгу в межах нормального (тобто референтного) діапазону або оцінюються як несуттєві дослідником.</i> - <i>Згода на використання високоефективних засобів контрацепції протягом усього дослідження суб'єктами жіночої статі та протизаплідних заходів протягом усього дослідження суб'єктами чоловічої статі.</i> - <i>Громадянство Чехії.</i>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Розувастатин/Ацетилсаліцилова кислота, капсули тверді, по 20 мг/100 мг</i></p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Crestor 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, та таблетки Aspirin[®]N 100 мг, таблетки</i></p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><i>Згідно з Протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, не дозволялися за 28 днів до першого дозування та протягом усього дослідження. Безрецептурні ліки, вітаміни або рослинні ліки та харчові добавки не дозволялися за 14 днів до першого введення та під час дослідження (до 72 годин після введення дози у Періоді 2). Гормональні контрацептиви або заміни дозволені, якщо їх приймати без значних змін дози принаймні за три місяці до першого прийому та без змін у дослідженні. Застосування системних препаратів, які, як відомо, змінюють печінковий метаболізм та токсичних для органів, було</i></p>

	<p>заборонено протягом 3 місяців до першого прийому (наприклад, будь-якого препарату з чітко визначеною можливістю токсичності для головного органу або системи, такого як хлорамфенікол, що може спричинити пригнічення кісткового мозку).</p> <p>Якщо добровольцю потрібно було приймати супутні ліки під час дослідження, слід було запитати відповідального дослідника. Якщо під час дослідження приймали або вимагали прийому не досліджуваних ліків, дослідник вирішував, продовжувати або припинити участь досліджуваного, виходячи з часу введення препарату та його фармакології та фармакокінетичних властивостей.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Згідно з Протоколом дослідження, для оцінки біоеквівалентності використовували параметри $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ та C_{max} для ASA та параметри $AUC(0-72)$ та C_{max} для RUN.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Побічні явища та клінічно значущі відхилення від лабораторних аналізів (гематологія, біохімія, аналізи сечі), клінічне обстеження та визначення життєво важливих показників (кров'яний тиск, пульс та показники температури тіла) фіксувалися для оцінки безпеки.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використовувалося програмне забезпечення Phoenix WinNonlin.</p> <p>Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) за такими фармакокінетичними параметрами, як: логарифмічно перетвореними показниками:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max} для ASA (ацетилсаліцилова кислота) /SA (саліцилова кислота); • $AUC(0-72h)$, C_{max} для RUN (розувостатину); <p>Аналіз дисперсійної моделі (ANOVA) включав послідовність, суб'єкт вкладений в послідовність, період та прийом досліджуваних засобів (і.e лікарську форму), як джерело розбіжностей. Значимість ефекту послідовності перевірені з використанням суб'єкту вкладеного у послідовність, як погрішність. Був використаний 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав: обчислення найменших квадратів (LSM) оцінка отриманих скорегованих значень відносно відмінностей між досліджуваними засобами та стандартну похибку між цими</p>

відмінностями. Вище зазначені статистичні методи були зроблені за допомогою загальної лінійної процедурної моделі SAS®.

Відсоткові співвідношення значень (Крестору 20 мг таблетки з плівковою оболонкою та Аспірину N 100 мг / Крестору таблетки з плівковою оболонкою чи Крестору 20 мг таблетки з плівковою оболонкою та Аспірину N 100 мг / Аспірину N 100 мг) були обраховані за допомогою найменших квадратів (LSM). Для логарифмічно трансформованих значень були використані геометричні параметри найменших квадратів (і.e значення антилога найменших квадратів (LSM) логарифмічно перетворених даних (In transformed data)). 90% довірчий інтервал був також виражений в відсотковому значенні. Взаємодія досліджуваних засобів була оцінена на базі 90% довірчого інтервалу для логарифмічно перетворених параметрів AUC(0-t) та Cmax для ASA (ацетилсаліцилової кислоти) і AUC(0-72h) та Cmax RUN розувостатину як первинні параметри.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)


	Усі досліджувані	Чоловіки (N=29)	Жінки (N=31)
Вік (± CO)	34,0 (± 10,2)	32,3 (± 8,3)	35,6 (± 11,6)
ІМТ (± CO)	24,6 (± 2,9)	24,8 (± 2,3)	24,5 (± 3,3)

20. Результати ефективності

Згідно з Протоколом дослідження, для оцінки біоеквівалентності використовували параметри AUC (0-t), AUC (0-∞) та Cmax для ASA та параметри AUC (0-72) та Cmax для RUN. Результати довели, що 90% довірчі інтервали для одночасного застосування проти кожного препарату співвідношення геометричних найменших квадратів як для ацетилсаліцилової кислоти, так і для розувостатину знаходились у межах стандартного діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

21. Результати безпеки

Шість (6) суб'єктів мали загальну кількість одного (1) легкого та дев'яти (9) помірних побічних ефектів (AE) після введення досліджуваного засобу. Загалом одну (1) помірну побічну подію (тобто епізод головного болю) вважали пов'язаною (тобто можливою) із пероральним введенням препарату R1 (Крестор 20 мг, вкриті плівковою оболонкою) та дві (2) помірні побічні події (тобто епізоди головного

	<p>болю) вважались пов'язаними (тобто можливими) з пероральним введенням продуктів R1R2 (таблетки Крестор 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, та Аспірин® N 100 мг). Жодної серйозної побічної події (SAE) не відбулося.</p> <p>Моніторинг безпеки був завершений відповідно до Протоколу дослідження. Лабораторні значення знаходились у межах референтного діапазону або суттєво не змінювались, і жодне значення виходу з дослідження не вважалось значущим та безпосередньо пов'язаним із продуктом.</p> <p>Клінічна частина дослідження була успішно завершена.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Основною метою дослідження було оцінити можливу фармакокінетичну взаємодію між ацетилсаліциловою кислотою та розувастатином після прийому одноразової дози у здорових добровольців в умовах годування. Взаємодія з лікарськими засобами оцінювалась між таблетками Crestor 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, та таблетками Aspirin® N 100 мг, таблетки при одночасному застосуванні проти введення кожного препарату окремо.</p> <p>В якості основних параметрів використовували фармакокінетичні параметри $AUC_{(0-t)}$ та St_{ax} для ацетилсаліцилової кислоти та $AUC_{(0-72h)}$ та St_{ax} для розувастатину.</p> <p>Результати довели, що 90% довірчі інтервали для одночасного застосування проти кожного препарату співвідношення геометричних найменших квадратів як для ацетилсаліцилової кислоти, так і для розувастатину були в межах стандартного діапазону прийнятності біоеквівалентності становить від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Було доведено, що між розувастатином (таблетки, вкриті плівковою оболонкою Крестор 20 мг) та ацетилсаліциловою кислотою (Аспірин® N 100 мг) немає взаємодії лікарських засобів при одночасному застосуванні (R1 + R2) та окремо (R1 або R2) у здорових добровольців після їди.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>_____ (підпис) Сорокалєстова А.Б. _____ (П. І. Б.)</p>

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 № 2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<i>КЛІВАС® ДУО, капсули тверді, по 5 мг/100 мг, 10 мг/100 мг, по 20 мг/100 мг</i>				
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>				
3. Виробник	<i>Адамед Фарма С.А.</i>				
4. Проведені дослідження:	•	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб з фіксованою комбінацією</i>				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, відкрите, з однократним введенням дози, два періоди, перехресних, порівняльних дослідженнях біоеквівалентності розувастатину/кислоти ацетилсаліцилової, капсули, тверді, 20 мг/100 мг (Adamed Sp. Z.o.o.) до Crestor 20 mg film-coated tablets (AstraZeneca GmbH) та Aspirin®N 100 mg (Bayer Vital GmbH) на здорових добровольцях після їди.</i>				

	<p><i>Код протокола спонсора №: ROS-ACE-BIO-01-17</i></p> <p><i>Дослідження КВІНТА №: 652/17</i></p>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Дослідження біоеквівалентності</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>3 11 вересня 2017 по 30 жовтня 2017</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Чеська Республіка</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>60 дозованих (група А 30 суб'єктів, група В 30 суб'єктів), 57 статистично оцінених (група А 28 суб'єктів, група В 29 суб'єктів).</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Основною метою дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного препарату (Т; вводиться у вигляді фіксованого комбінованого лікарського засобу) з референтними препаратами (R1 та R2; вводиться як вільна комбінація окремих монокомпонентів) у здорових добровольців після їди.</i></p> <p><i>Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваних продуктів. Повідомлялося про небажані явища та клінічно значущі відхилення від клінічних лабораторних досліджень, фізичних оглядів та життєво важливих показників для оцінки безпеки.</i></p>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Рандомізоване, з однократним введенням дози, два періоди, перехресних, порівняльних дослідженнях біоеквівалентності на здорових чоловіках і жінках добровольцях після їди.</i>
12. Основні критерії включення	<p><i>- Здорові чоловіки та невагітні жінки, які не годують груддю, віком 18-55 років включно (на день підписання МКФ). Кавказька раса.</i></p> <p><i>- Некурящий або колишній курець (який кинув палити принаймні за 6 місяців до першого прийому).</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Індекс маси тіла (ІМТ) = від 18,5 до 30 кг /м2 включно (на день скринінгу) та вага \geq 55 кг (на день скринінгу). - Фізичний огляд без суттєвих відхилень у день скринінгу. - Життєво важливі ознаки та ЕКГ без значних відхилень у день скринінгу. - Усі результати лабораторного скринінгу в межах нормального (тобто референтного) діапазону або оцінюються як несуттєві дослідником. - Згода на використання високоефективних засобів контрацепції протягом усього дослідження суб'єктами жіночої статі та протизаплідних заходів протягом усього дослідження суб'єктами чоловічої статі. - Громадянство Чехії.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Розувастатин/Ацетилсаліцилова кислота, капсули тверді, по 20 мг/100 мг</i></p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Crestor 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, та таблетками Aspirin®N 100 мг, таблетки</i></p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><i>Згідно з Протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, не дозволялися за 28 днів до першого дозування та протягом усього дослідження. Безрецептурні ліки, вітаміни або рослинні ліки та харчові добавки не дозволялися за 14 днів до першого введення та під час дослідження (до 72 годин після введення дози у Періоді 2). Гормональні контрацептиви або заміни дозволені, якщо їх приймати без значних змін дози принаймні за три місяці до першого прийому та без змін у дослідженні. Застосування системних препаратів, які, як відомо, змінюють печінковий метаболізм та токсичних для органів, було заборонено протягом 3 місяців до першого прийому (наприклад, будь-якого препарату з чітко визначеною можливістю токсичності для головного органу або системи, такого як хлорамфенікол, що може спричинити пригнічення кісткового мозку).</i></p>

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><i>Первинні параметри: $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти</i></p> <p><i>Вторинні параметри: $AUC_{(0-\infty)}$, AUC_{res}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$ розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти</i></p> <p><i>Параметри саліцилової кислоти - лише для ознайомлення: $AUC(0-t)$, C_{max}, $AUC_{(0-\infty)}$, AUC_{res}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$</i></p> <p><i>Вторинні параметри та параметри саліцилової кислоти оцінювали для характеристики фармакокінетичного профілю досліджуваних та контрольних препаратів, їх не використовували для оцінки біоеквівалентності.</i></p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><i>Побічні явища та клінічно значущі відхилення від клінічних лабораторних досліджень (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі), фізичних оглядів, життєво важливих показників (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) та температури тіла були зареєстровані для оцінки безпеки.</i></p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використовувалося програмне забезпечення Phoenix WinNonlin.</i></p> <p><i>Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) за такими фармакокінетичними параметрами, як: логарифмічно перетвореними показниками $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max}.</i></p> <p><i>Аналіз дисперсійної моделі (ANOVA) включав послідовність, суб'єкт вкладений в послідовність, період та прийом досліджуваних засобів. Значимість ефекту послідовності перевірені з використанням суб'єкту вкладеного у послідовність, як погрішність. Був використаний 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав: обчислення найменших квадратів (LSM) оцінка отриманих скорегованих значень відносно відмінностей між досліджуваними засобами та стандартну похибку між цими відмінностями. Вище зазначені статистичні методи були зроблені за допомогою загальної лінійної процедурної моделі SAS®.</i></p> <p><i>Відсоткові співвідношення (Test/Ref.) були обраховані за допомогою найменших квадратів (LSM). Для логарифмічно трансформованих значень були використані геометричні параметри найменших квадратів (і.e значення антилога найменших квадратів (LSM) логарифмічно перетворених даних (In transformed data)). 90% довірчий інтервал був також виражений в відсотковому значенні. Біоеквівалентність досліджуваного та референтного продуктів була оцінена на основі 90</i></p>

	<i>% довірчого інтервалу логарифмічно перетворених фармакокінетичних значень AUC_(0-t) та C_{max} по ASA (ацетилсаліцилової кислоти) та RUN (розувастатину) як первинні параметри.</i>			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		<i>Усі досліджувані</i>	<i>Чоловіки (N=29)</i>	<i>Жінки (N=31)</i>
	<i>Вік (± CO)</i>	<i>34,0 (± 10,2)</i>	<i>32,3 (± 8,3)</i>	<i>35,6 (± 11,6)</i>
	<i>ІМТ (± CO)</i>	<i>24,6 (± 2,9)</i>	<i>24,8 (± 2,3)</i>	<i>24,5 (± 3,3)</i>
20.2 Результати ефективності	<p><i>Для оцінки біоеквівалентності випробовуваних та довідкових продуктів використовували фармакокінетичні параметри AUC (0-t) та C_{max} ASA та RUN.</i></p> <p><i>Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення випробовуваних та еталонних середніх геометричних середніх квадратів для AUC_(0-t) і C_{max} знаходились у діапазоні прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</i></p> <p><i>Біоеквівалентність між досліджуваним продуктом розувастатин/ацетилсаліцилова кислота, тверді капсули, 20 мг / 100 мг, Adamed Sp. z.o.o.) та препарати порівняння (Crestor 20 мг, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca GmbH та Aspirin® N 100 мг, Bayer Vital GmbH) були продемонстровані в цьому дослідженні.</i></p> <p><i>Результати SA були розраховані лише для дослідницьких та допоміжних цілей, і вони також були знайдені в рамках критеріїв біоеквівалентності.</i></p>			
21. Результати безпеки	<p><i>Загалом у п'яти (5) суб'єктів спостерігалось в цілому одна (1) легка та чотири (4) помірні побічні події (AE). Вважалося, що одна (1) легка та одна (1) побічна реакція (обидва були головним болем) пов'язані з пероральним введенням розувастатину / ацетилсаліцилової кислоти, твердих капсул, 20 мг / 100 мг. Вважалося, що один (1) помірний побічний ефект (головний біль) пов'язаний із пероральним введенням таблеток Crestor 20 мг, вкритих плівковою оболонкою, та Aspirin® N 100 мг. Жодної серйозної побічної події (SAE) не відбулося.</i></p>			
22. Висновок (заключення)	<p><i>Для оцінки біоеквівалентності тестів та референтних препаратів використовували фармакокінетичні параметри AUC (0-t) та C_{max} ASA та RUN.</i></p>			

Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення випробувань та еталонів середніх геометричних середніх квадратів для AUC (0-t) та C_{max} знаходились у межах прийняття біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

Параметри фармакокінетики AUC_(0-t) та C_{max} SA використовувались для дослідницьких цілей, підпадаючи під критерії біоеквівалентності, і, отже, їх можна використовувати як підтверджуючий доказ результату біоеквівалентності цього дослідження.

Біоеквівалентність між випробовуваним препаратом (розувастатин / ацетилсаліцилова кислота, тверді капсули, 20 мг/100 мг, Adamed Sp. z.o.o.) та референтними продуктами (таблетки, вкриті плівковою оболонкою Crestor 20 мг, AstraZeneca GmbH та Aspirin® N 100 мг, Bayer Vital GmbH) було продемонстровано в цьому дослідженні.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


Сорокалетова А.Б.

(підпис)

(П. І. Б.)