

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 клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<i>КЛІВАС® ПЛЮС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг, по 20 мг/10 мг, по 40 мг/10 мг</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>
3. Виробник	<i>ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК</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>
5.1 Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двох кратним прийом дослідницьких засобів, з двома послідовностями, двохперіодне, з використанням однієї дози, перехресне з пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності Розувастатину + Езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ЕЛПЕН С.А. Фармасьютикал Індастрі Греція з тією ж дозою окремих референтних лікарських форм, а саме Crestor (Rosuvastatin) 5 мг таблетки, вкриті плівкою оболонкою виробництва AstraZeneca GmbH, Germany та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг таблетки виробництва MSD Greece на здорових добровольцях натще.</i>

Код проекту №: 18-VIN-0313

Код дослідження спонсора: 2018-RSEZT-BE-EL-88

6.1 Фаза клінічного випробування

Дослідження біоеквівалентності

7.1 Період проведення клінічного випробування

Клінічна фаза: з 30 серпня 2018 по 14 вересня 2018

Біоаналітична фаза: з 14 вересня 2018 по 03 жовтня 2018 (Розувастатин);
з 24 вересня 2018 по 13 жовтня 2018 (Езетиміб)

8.1 Країни, де проводилося клінічне випробування

Індія

9.1 Кількість досліджуваних

запланована: 62 добровольців;
фактична: 62 добровольців завершили усі фази дослідження.

10.1 Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основною метою дослідження було порівняння та оцінка біодоступності при пероральному прийомі одноразової дози Розувастатину + Езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ЕЛПЕН С.А. Фармасьютикал Індастрі, Греція з тією ж дозою окремих референтних лікарських форм, а саме Crestor (Rosuvastatin) 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca GmbH, Germany та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, таблетки виробництва MSD Greece на здорових добровольцях натще. Також, під час дослідження велись спостереження щодо безпеки та переносимості засобів суб'єктами дослідження.

11.1 Дизайн клінічного випробування

Рандомізований, відкритий, збалансований, з двох кратним прийомом дослідницьких засобів, з двома послідовностями, двох періодний, з використанням однієї дози, перехресне з пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях натще.

12.1 Основні критерії включення

Здорові; охочі; добровольці віком від 18 до 45 років (включно); індекс маси тіла $[18,50 \text{ до } 30,00 \text{ кг/м}^2 \text{ (включно)}]$ не менше 45 кг ваги, що було обрано на основі оцінки лабораторних показників; історія хвороби; клінічний огляд [включаючи життєві показники (вимірювання артеріального тиску в сидячому положенні, вимірювання температури оральною]

методом, радіальної частоти пульсу та частоти дихання); фізичне та системне обстеження; ЕКГ дослідження під час скринінгу.

Перевірка сечі на наявність наркотичних засобів та виконання дихального тесту на наявність алкоголю був виконаний в назначений день кожного періоду дослідження.

13.1 Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Розувастатину + Езетиміб 5мг/10 мг таблетки виробництва ELPEN S.A Pharmaceutical Industry Греція для перорального прийому.

14.1 Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Crestor (Rosuvastatin) 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва Astra-Zeneca GmbH, Німеччина та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг, таблетки виробництва MSD Греція для перорального прийому.

15.1 Супутня терапія

Пацієнтам було дано вказівку не вживати жодних призначених ліків та безрецептурних препаратів, включаючи вітаміни та продукти рослинного походження, протягом останніх 30 днів до прийому дози у Періоді 01 та до завершення дослідження.

Під час дослідження жодному з суб'єктів не давали супутніх ліків, крім зазначеного нижче:

Об'єкт №	Супутні ліки
23	Таблетки Crocin (Парацетамол 500 мг) перорально один раз лише 31 серпня 2018 року.
03	Таблетки Crocin (Парацетамол 500 мг) перорально один раз лише 13 вересня 2018 року.

16.1 Критерії оцінки ефективності

Для розувастатину та езетимібу на основі статистичних результатів 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричного найменшого квадратного значення фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} про що були зроблені висновки, що тестовий продукт є біоеквівалентний до референтного в умовах натще.

Дані, отримані для загального езетимібу (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід), були оцінені для забезпечення підтверджуючих доказів.

Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00% - 125,00% для 90% довірчих інтервалів для співвідношення геометричного найменшого квадратного значення для C_{max} та AUC_{0-t} .

17.1 Критерії оцінки безпеки

Критерії оцінки безпеки оцінювались такими методами як: Клінічне обстеження [фізичне та системне обстеження, показники життєдіяльності (включаючи артеріальний тиск при сидінні, частоту пульсу променевої артерії, температуру в ротовій порожнині та частоту дихання)] проводилось в день госпіталізації, перед випискою та в кінці дослідження. Також огляд проводився лікарем дослідником за необхідності. Наприкінці дослідження була виконана оцінка безпеки із застосуванням лабораторних методів (гематологія та оцінка біохімічних показників АСТ, АлАт, білірубін, креатинін, КФК та сечовина).

18.1 Статистичні методи

Використовуючи прогнозні часові профілі концентрації розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід) були розраховані наступні змінні:

Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t}

Вторинні змінні: $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $AUC_{екстрапольована}$ площа, $t_{1/2}$, та λ_z .

Статистичні тести, такі як ANOVA, значення отримані методом найменших квадратів, відмінність між тестовим та референтним продуктами, внутрішньосуб'єктна варіабельність та сила дослідження, були розраховані для не-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} .

Значення отримані методом найменших квадратів для тестового та референтного продуктів, це співвідношення, 90% довірчого інтервала для середнього співвідношення геометричного найменшого квадратного та два односторонніх тести для 90% меж довірчого інтервалу фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} , розрахованих для розувастатину, Езетиміб (некон'югований) та загальний езетиміб (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід).

19.1 Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Резюме демографічного профілю зарахованих суб'єктів (62) виглядає наступним чином:

Демографічні показники	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)
Середнє значення	32,77	166,72	63,61	22,86
Стандартне відхилення	5,98	5,54	9,35	2,99
Медіана	33,00	166,25	62,40	22,61
Середнє значення стандартної помилки	0,76	0,70	1,19	0,38
Максимальне значення	43,00	180,00	95,00	29,47
Мінімальне значення	21,00	153,00	47,00	18,90

20.1 Результати ефективності

Заключення щодо ефективності (біоеквівалентності) для розувастатину та езетемібу були зроблені на основі 90% довірчого інтервалу для співвідношення найменших середніх геометричних квадратів, а також з урахуванням прийнятних діапазонів в рамках 80.00%-125.00% для первинних фармакокінетичних параметрів таких як *Stax* та *AUC_{0-t}*.

21.1 Результати безпеки

Усі суб'єкти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені до оцінки безпеки. Результати, отримані при оцінці безпеки та переносимості (побічні явища, життєві показники та клінічні лабораторні дослідження), були зазначені у звіті, якщо це можливо.

Випробуваний та контрольний продукти добре переносилися суб'єктами. Два суб'єкти з 62 (3,2%) мали побічні явища. Один суб'єкт (суб'єкт № 23) повідомив про побічне явище після прийому тестового продукту (T), а один суб'єкт (суб'єкт № 03) повідомив про побічне явище після прийому референтного продукту (R). Під час проведення дослідження жодних серйозних або клінічно значущих побічних явищ не відбулося.

22.1 Висновок
(заключення)

Тестовий продукт (Т) (Розувостатин +Езетіміб 5 мг/10 мг таблетки виробництва ELPEN S.A Pharmaceutical Industry Greece) в порівнянні з референтним продуктом (R) (Крестор (Розувостатин) 5 мг таблетки вкритті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca GmbH, Німеччина та Езетол (Езетіміб) 10 мг таблетки виробництва MSD Греція) відповідають критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та ступеня всмоктування після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


_____ (підпис)
Сороколетова А.Б. _____ (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 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<i>КЛІВАС® ПЛЮС. таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг, по 20 мг/10 мг, по 40 мг/10 мг</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>
3. Виробник	<i>ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК</i>
4. Проведені дослідження:	<ul style="list-style-type: none"> • так о ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб з фіксованою комбінацією</i>
5.2 Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двох кратним прийом дослідницьких засобів, з двома послідовностями, двохперіодне, з використанням однієї дози, перехресне з пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності Розувастатину + Езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ЕЛПЕН С.А. Фармасьютикал Індастрі Греція з тією ж дозою окремих референтних лікарських форм, а саме Crestor (Rosuvastatin) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca Osterreich GmbH, Austria та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг таблетки виробництва MSD Greece на здорових добровольцях натще.</i>

Код проекту №: 17-VIN-0839

Код дослідження спонсора: 2017-RSEZT-BE-EL-81

6.2 Фаза клінічного випробування

Дослідження біоеквівалентності

7.2 Період проведення клінічного випробування

Клінічна фаза: з 18 квітня 2018 по 02 травня 2018

Біоаналітична фаза: з 01 травня 2018 по 15 травня 2018 (Розувастатин); з 01 травня 2018 по 22 травня 2018 (Езетиміб)

8.2 Країни, де проводилося клінічне випробування

Індія

9.2 Кількість досліджуваних

запланована: 64 добровольців;
фактична: 58 добровольців завершили усі фази дослідження.

10.2 Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основною метою дослідження було порівняння та оцінка біодоступності при пероральному прийомі одноразової дози Розувастатину + Езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ЕЛПЕН С.А. Фармасьютікал Індастрі, Греція з тією ж дозою окремих референтних лікарських форм, а саме Crestor (Rosuvastatin) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca Osterreich GmbH, Austria та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг таблетки виробництва MSD Greece на здорових добровольцях натще. Також, під час дослідження велись спостереження щодо безпеки та переносимості засобів суб'єктами дослідження.

11.2 Дизайн клінічного випробування

Рандомізований, відкритий, збалансований, з двох кратним прийомом дослідницьких засобів, з двома послідовностями, двох періодний, з використанням однієї дози, перехресне з пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях натще.

12.2 Основні критерії включення

Здорові; охочі; добровольці віком від 18 до 45 років (включно); індекс маси тіла [18,50 до 30,00 кг/м² (включно)] не менше 45 кг ваги, що було обрано на основі оцінки лабораторних показників; історія хвороби; клінічний огляд [включаючи життєві показники (вимірювання артеріального тиску в сидячому положенні, вимірювання температури оральним

методом, радіальної частоти пульсу та частоти дихання); фізичне та системне обстеження; ЕКГ дослідження під час скринінгу.

Перевірка сечі на наявність наркотичних засобів та виконання дихального тесту на наявність алкоголю був виконаний в назначений день кожного періоду дослідження.

13.2 Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Розувастатину + Езетиміб 40 мг / 10 мг таблетки виробництва ELPEN S.A Pharmaceutical Industry Греція для перорального прийому.

14.2 Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Крестор (Rosuvastatin) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca Osterreich GmbH, Австрія та Ezetrol (Ezetimibe) 10 мг таблетки виробництва MSD Греція для перорального прийому.

15.2 Супутня терапія

Пацієнтам було дано вказівку не вживати жодних призначених ліків та безрецептурних препаратів, включаючи вітаміни та продукти рослинного походження, протягом останніх 30 днів до прийому дози у Періоді 01 та до завершення дослідження.

Під час дослідження жодному з суб'єктів не давали супутніх ліків, крім

Об'єкт №	Супутні ліки
42	<ul style="list-style-type: none">• Ін'єкція від правця (правцевий анатоксин 0,5 мл) внутрішньом'язово один раз 28 квітня 2018 року.• Бетадинова мазь (повідон йод 10% м/м) місцево два рази на день протягом 03 днів 28 квітня 2018 року.• Таблетки Akilos-SP (ацеклофенак натрію 100 мг, парацетамол 500 мг, серратіопептидаза 15 мг) та таблетка дроксил (цефадроксил 500 мг) перорально двічі на день протягом 03 днів 28 квітня 2018 року.

16.2 Критерії оцінки ефективності

Для розувастатину та езетимібу на основі статистичних результатів 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричного найменшого квадратного значення фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-1} про що були зроблені висновки, що тестовий продукт є біоеквівалентний до референтного у умовах натще.

Дані, отримані для загального езетимібу (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід), були оцінені для забезпечення підтверджуючих доказів.

Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00% - 125,00% для 90% довірчих інтервалів для співвідношення геометричного найменшого квадратного значення для C_{max} та AUC_{0-t} .

17.2 Критерії оцінки безпеки

Критерії оцінки безпеки оцінювались такими методами як: Клінічне обстеження [фізичне та системне обстеження, показники життєдіяльності (включаючи артеріальний тиск при сидінні, частоту пульсу променевої артерії, температуру в ротовій порожнині та частоту дихання)] проводилось в день госпіталізації, перед випискою та в кінці дослідження. Також огляд проводився лікарем дослідником за необхідності.

Наприкінці дослідження була виконана оцінка безпеки із застосуванням лабораторних методів (гематологія та оцінка біохімічних показників АСТ, АлАт, білірубін, креатинін, КФК та сечовина).

18.2 Статистичні методи

Використовуючи прогнозні часові профілі концентрації розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід) були розраховані наступні змінні:

Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t}

Вторинні змінні: $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , AUC _екстрапольована площа, $t_{1/2}$, та λ_z .

Статистичні тести, такі як ANOVA, значення отримані методом найменших квадратів, відмінність між тестовим та референтним продуктами, внутрішньосуб'єктна варіабельність та сила дослідження, були розраховані для не-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} .

Значення отримані методом найменших квадратів для тестового та референтного продуктів, це співвідношення, 90% довірчого інтервала для середнього співвідношення геометричного найменшого квадратного та два односторонніх тести для 90% меж довірчого інтервалу фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} , розрахованих для розувастатину, Езетиміб (некон'югований) та загальний езетиміб (езетиміб + езетиміб фенокси глюкуронід).

19.2 Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Всього до дослідження було включено 62 чоловіки. Під час скринінгу реєстрували вагу, зріст, ІМТ та вік кожного суб'єкта. Вага випробовуваних знаходився в межах норми відповідно до нормальних значень для Індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м²) (обидва включно) при вазі не менше 50 кг. Вік випробовуваних знаходився в межах від 18 до 45 років (обидва включно).

Резюме демографічного профілю зарахованих суб'єктів (62) виглядає наступним чином:

Демографічні показники	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)
Середнє значення	32,44	167,19	64,08	22,90
Стандартне відхилення	6,14	6,46	9,48	2,95
Медіана	32,00	167,00	61,05	22,30
Середнє значення стандартної помилки	0,78	0,82	1,20	0,37
Максимальне значення	44,00	182,00	88,60	29,51
Мінімальне значення	18,00	152,00	50,50	18,84

Резюме демографічного профілю зарахованих суб'єктів (58) виглядає наступним чином:

Демографічні показники	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)
Середнє значення	32,48	167,02	64,10	22,95
Стандартне відхилення	6,29	6,52	9,71	2,98
Медіана	32,00	167,00	61,05	22,53
Середнє значення стандартної помилки	0,83	0,86	1,28	0,39

Максимальне значення	44,00	182,00	88,60	29,51
Мінімальне значення	18,00	152,00	50,50	18,84

20.2 Результати ефективності

Заключення щодо ефективності (біоеквівалентності) для розувастатину та езетемібу були зроблені на основі 90% довірчого інтервалу для співвідношення найменших середніх геометричних квадратів, а також з урахуванням прийнятних діапазонів в рамках 80.00% -125.00% для первинних фармакокінетичних параметрів таких як C_{max} та AUC_{0-t}.

21.2 Результати безпеки

Усі суб'єкти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені до оцінки безпеки. Результати, отримані при оцінці безпеки та переносимості (несприятливі події, життєві ознаки та клінічні лабораторні дослідження), були зазначені у звіті, якщо це можливо.

Випробуваний та контрольний продукти добре переносилися суб'єктами. Один суб'єкт (суб'єкт № 42) повідомив про побічне явище після прийому референтного продукту (R). Під час проведення дослідження жодних серйозних або клінічно значущих побічних явищ не відбулося.

22.2 Висновок (заклучення)

Тестовий продукт (Т) (Розувостатин +Езетеміб 40 мг/10 мг таблетки виробництва ELPEN S.A Pharmaceutical Industry Греція) в порівнянні з референтним продуктом (R) (Крестор (Розувостатин) 40 мг таблетки вкритті плівковою оболонкою виробництва AstraZeneca Osterreich GmbH, Австрія та Езетол (Езетеміб) 10 мг таблетки виробництва MSD Греція) відповідають критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та ступеня всмоктування після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)

 _____ Сороколотова А.Б. _____ (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 про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<i>КЛІВАС® ПЛЮС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг, по 20 мг/10 мг, по 40 мг/10 мг</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб з фіксованою комбінацією</i>
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:
in vitro Літературні дані

in vivo (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
б) 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) <u>Сороколетова А.Б.</u> (П. І. Б.)