

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ЕЗАТРО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг або по 20 мг/10 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). ЕЗАТРО містить лікарські речовини, які застосовуються комбіновано протягом тривалого періоду часу в клінічній практиці. Як запропоновані дози для лікарських речовин, так і схема дозування препарату ЕЗАТРО відповідають дозам лікарських речовин при їх індивідуальному призначенні.</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)

Директор
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»
Клим ТИМКО




(підпис)

Звіт № 1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ЕЗАТРО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг або по 20 мг/10 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	Медікейр Біосайненс Лабораторії С.А.				
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	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, з однократним пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності Розувастатин + Езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція у порівнянні з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Crestor (Розувастатин) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою AstraZeneca Osterreich GmbH, Австрія та Ezetrol (Езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще. Код дослідження: 17-VIN-0839				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 18.04.2018 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 02.05.2018				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	62 здорових добровольця				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: порівняти та оцінити біодоступність однократної пероральної дози розувастатину + езетимібу 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція у порівнянні з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Crestor (розувастатин) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca. Osterreich GmbH, Австрія та Ezetrol (езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще. Вторинні цілі: вивчення безпеки та переносимості лікарських засобів.				

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне з двома послідовностями, двома періодами, порівняльне дослідження біоеквівалентності при однократному прийомі кожного препарату.
12. Основні критерії включення	<p>1. Суб'єкти віком від 18 до 45 років (включно).</p> <p>2. Вага суб'єктів у межах клінічно прийняттого нормального діапазону відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м² (обидва включно)) з мінімальною вагою 50 кг.</p> <p>3. Здорові суб'єкти, як визначено історією хвороби, з результатами клінічних обстежень і лабораторними дослідженнями в межах клінічно прийняттого нормального діапазону та записами ЕКГ під час скринінгу.</p> <p>Скринінг сечі на зловживання наркотиками та тест на алкоголь у диханні проводили в день госпіталізації кожного періоду дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розувастатин + Езетиміб 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція для перорального застосування.
14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії	<p>Crestor (розувастатин) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca. Osterreich GmbH, Австрія для перорального застосування</p> <p>Ezetrol (езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція для перорального застосування</p>
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ для всіх аналітів 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>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглюкуронід езетимібу), було розраховано такі змінні:</p> <p>Первинні змінні: C_{max} і AUC_{0-t}</p> <p>Вторинні змінні: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $AUC_{\%}$ Extrapol_obs, $t_{1/2}$ і λ_z.</p> <p>Для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} розраховувалися такі статистичні тести, як ANOVA, середні значення найменших квадратів для досліджуваних і референтних препаратів, різниця між досліджуваними і референтними препаратами, варіабельність і потужність у межах суб'єкта.</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів розраховували C_{max} та AUC_{0-t} для розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглюкуронід</p>

	езетимібу).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом у дослідженні взяли участь 62 добровольця. Під час скринінгу реєстрували вагу, зріст, ІМТ та вік кожного суб'єкта. Вага була в межах норми відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м ²) з мінімальною вагою 50 кг. Вік досліджуваних був у діапазоні від 18 до 45 років (включно).
20. Результати ефективності	Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ знаходяться в межах 80.00-125.00% для розувастатину, езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглюкуронід езетимібу).
21. Результати безпеки	В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯ/ПР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність розувастатину + езетимібу 40 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція та Crestor (Розувастатин) 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою AstraZeneca Osterreich GmbH, Австрія та Ezetrol (Езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція, доведена.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Клим ТИМКО




(підпис)

Звіт № 2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ЕЗАТРО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг або по 20 мг/10 мг				
2. Заявник	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»				
3. Виробник	Медікейр Біосайненс Лабораторії С.А.				
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	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, з однократним пероральним прийомом дослідження біоеквівалентності Розувастатин + Езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція у порівнянні з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Crestor (Розувастатин) 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою AstraZeneca GmbH, Німеччина та Ezetrol (Езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще. Код дослідження: 18-VIN-0313				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного етапу дослідження: 30.08.2018 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 14.09.2018				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	62 здорових добровольця				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: порівняти та оцінити біодоступність однократної пероральної дози розувастатину + езетимібу 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція у порівнянні з такою ж дозою окремих референтних препаратів, а саме Crestor (розувастатин) 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca. GmbH, Німеччина та Ezetrol (езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція у здорових дорослих людей натще. Вторинні цілі: вивчення безпеки та переносимості лікарських засобів.				
11. Дизайн клінічного	Відкрите, рандомізоване, перехресне з двома послідовностями,				

випробування	двома періодами, порівняльне дослідження біоеквівалентності при однократному прийомі кожного препарату.
12. Основні критерії включення	<p>1. Суб'єкти віком від 18 до 45 років (включно).</p> <p>2. Вага суб'єктів у межах клінічно прийнятного нормального діапазону відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м² (обидва включно)) з мінімальною вагою 45 кг.</p> <p>3. Здорові суб'єкти, як визначено історією хвороби, з результатами клінічних обстежень і лабораторними дослідженнями в межах клінічно прийнятного нормального діапазону та записами ЕКГ під час скринінгу.</p> <p>Скринінг сечі на зловживання наркотиками та тест на алкоголь у диханні проводили в день госпіталізації кожного періоду дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розувастатин + Езетиміб 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція для перорального застосування.
14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії	<p>Crestor (розувастатин) 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca. GmbH, Німеччина для перорального застосування</p> <p>Ezetrol (езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція для перорального застосування</p>
15. Супутня терапія	В ході досліджування супутня терапія не була застосована
16. Критерії оцінки ефективності	Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ для всіх аналітів 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>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглукуронід езетимібу), було розраховано такі змінні:</p> <p>Первинні змінні: C_{max} і AUC_{0-t}</p> <p>Вторинні змінні: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $AUC_{\%}$ Extrapol_obs, $t_{1/2}$ і λ_z.</p> <p>Для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} розраховувалися такі статистичні тести, як ANOVA, середні значення найменших квадратів для досліджуваних і референтних препаратів, різниця між досліджуваними і референтними препаратами, варіабельність і потужність у межах суб'єкта.</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів розраховували C_{max} та AUC_{0-t} для розувастатину, езетимібу (некон'югований) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглукуронід езетимібу).</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 62 добровольця. Під час скринінгу реєстрували вагу, зріст, ІМТ та вік кожного суб'єкта. Вага була в межах норми відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м²) з мінімальною вагою 45 кг. Вік досліджуваних був у діапазоні від 18 до 45 років (включно).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Обчислені 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ знаходяться в межах 80.00-125.00% для розувастатину, езетимібу (некон'югованого) та загального езетимібу (езетиміб + феноксиглюкуронід езетимібу).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯ/ПР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Біоеквівалентність розувастатину + езетимібу 5 мг/10 мг таблетки ELPEN S.A. Pharmaceutical Industry, Греція та Crestor (Розувастатин) 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою AstraZeneca GmbH, Німеччина та Ezetrol (Езетиміб) 10 мг таблетки MSD, Греція, доведена.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Клим ТИМКО</p>  <p>(підпис)</p>

