


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Тиурекс®, таблетки, по 12,5 мг, 50 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
<p>2) проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> так якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Тиурекс®, таблетки по 12,5 мг, 50 мг є гібридним лікарським засобом, по відношенню до референтного препарату Esidrix® 25 mg, tablets. Порівнювані препарати мають ідентичні терапевтичні показання, одну й ту саму лікарську форму, шлях введення, однаковий якісний склад діючої речовини. Оскільки дозування 12,5 мг та 50 мг є недоступними на ринку, еквівалентність до референтного лікарського засобу була доведена відповідними дослідженнями біоеквівалентності на дозуванні 25 мг та проведенням порівняльних досліджень <i>in vitro</i>, були вивчені профілі подібності з використанням тесту «Розчинення». Дозування 12,5 мг та 50 мг гібридного препарату Тиурекс®, таблетки є пропорційні 25 мг референтного препарату Esidrix®. Гідрохлортіазид є популярним діуретиком і призначається пацієнтам на регулярній основі, оскільки продемонстрував свою безпечність та ефективність у клінічних дослідженнях.</p> <p>Механізм дії і профіль безпеки активного фармацевтичного інгредієнту – гідрохлортіазиду добре вивчені, їхня ефективність клінічно апробована.</p> <p>Інструкція для медичного застосування даного лікарського засобу містить інформацію, ідентичну тій, яка наведена в інструкції для медичного застосування референтного лікарського засобу.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно
3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методика та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно
3) розподіл	не застосовно

4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	не застосовно
3) генотоксичність:	не застосовно
in vitro	не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не застосовно
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовно
додаткові дослідження	не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовно
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не застосовно
ембріотоксичність	не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не застосовно

б) місцева переносимість	не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	не застосовно
імунотоксичність	не застосовно
дослідження механізм дії	не застосовно
лікарська залежність	не застосовно
токсичність метаболітів	не застосовно
токсичність домішок	не застосовно
інше	не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не застосовно


Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) <u>Раджив Гупта</u> (П.І.Б.)</p>
--	---

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Тиурекс [®] , таблетки, по 12 мг, 50 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
<p>2) проведені дослідження ні <input checked="" type="checkbox"/> так якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Тиурекс[®], таблетки по 12,5 мг, 50 мг є гібридним лікарським засобом, по відношенню до референтного препарату Esidrix[®] 25 mg, tablets. Порівнювані параметри мають ідентичні терапевтичні показання, одну й ту саму лікарську форму, шлях введення, однаковий якісний склад діючої речовини. Оскільки дозування 12,5 мг та 50 мг є недоступними на ринку, еквівалентність до референтного лікарського засобу була доведена відповідними дослідженнями біоеквівалентності на дозуванні 25 мг та проведенням порівняльних досліджень in vitro, були вивчені профілі подібності з використанням тесту «Розчинення». Дозування 12,5 мг та 50 мг гібридного препарату Тиурекс[®], таблетки є пропорційні 25 мг референтного препарату Esidrix[®].</p> <p>У відповідності до Настанови 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» еквівалентність гібридного лікарського засобу з дозуванням 12,5; 50 мг та референтного препарату була доведена на основі дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу Тиурекс[®], таблетки по 25 мг та референтного лікарського засобу Esidrix[®] 25 mg, tablets.</p> <p>У відповідності з Методичними рекомендаціями «Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності гібридних лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії» були вивчені профілі подібності з використанням тесту «Розчинення» препарату Тиурекс[®], таблетки 12,5 мг, 50 мг з препаратом Тиурекс[®], таблетки, по 25 мг та доведена їх еквівалентність згідно вимог дослідження in vitro.</p>	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	<p>ARL-BE-275-HYDR-2017</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з однократним введенням, з двома періодами, двох-послідовне, перехресне дослідження біоеквівалентності препаратів Тиурекс[®] 25 мг, таблетки, (містить гідрохлоротіазиду 25 мг) виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ» та Esidrix[®] 25 мг, таблетки (містить гідрохлоротіазиду 25 мг) Laboratories Juvisé Pharmaceuticals, Франція на 12 здорових добровольцях чоловічої статі, в умовах натще.</p>
6. Фаза клінічного випробування	не застосовно
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Period-I: 24.10.2018 – 28.10.2018</p> <p>Period-II: 31.10.2018 – 04.11.2018</p>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності разової пероральної дози таблетки Тиурекс® 25 мг (що містить гідрохлоротіазиду 25 мг) ТОВ «КУСУМ ФАРМ» Україна, порівняно з препаратом Esidrix® 25 мг (містить гідрохлоротіазиду 25 мг), виробництва Laboratories Juvisé Pharmaceuticals, Франція. На 12 здорових добровольцях
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з однократним введенням, з двома періодами, двох-послідовне, перехресне дослідження біоеквівалентності препаратів На 12 здорових добровольцях в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Критерії включення суб'єктів у дослідження: 1. Суб'єкти, які надали письмову інформовану згоду. 2. Суб'єкти, які були здоровими чоловіками у віці 18-45 років. 3. Суб'єкти, які мали індекс маси тіла ВМІ в діапазоні 18,5-30,0 кг/м ² і важили щонайменше 50 кг. 4. Суб'єкти, які мали нормальне самопочуття, визначене анамнезом та фізичним обстеженням, ЕКГ, рентген грудної клітки та лабораторні дослідження, проведені за 28 днів до початку дослідження. 5. Суб'єкти, чиї лабораторні показники скринінгу були в межах норми
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тиурекс® 25 мг таблетки, ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Esidrix® 25 мг, таблетки, Laboratories Juvisé Pharmaceuticals
15. Супутня терапія	не застосовно
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри: C_{max} ; $AUC_{(0-t)}$; $AUC_{(0-inf)}$; T_{max} .
17. Критерії оцінки безпеки	Реєстрація побічних реакцій/явищ, результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри були розраховані з використанням некомпартментального аналізу. Фармакокінетичний аналіз проводили з використанням WinNonlin версії 5.3/Phoenix WinNonlin версії 6.4 (Pharsight Corporation, США).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік,	Здорові добровольці чоловічої статі, віком від 18 до 45 років

раса, тощо)			
20. Результати ефективності	Параметр	Тестовий	Референтний
	C_{max} , нг/мл	217,275±44,781	227,372±57,890
	$AUC_{(0-t)}$, г*нг/мл	1259,356±216,559	1260,709±173,135
	$AUC_{(0-inf)}$, г*нг/мл	1436,875±241,485	1442,852±226,231
	T_{max} , г	2,375±1,003	2,500±1,168
21. Результати безпеки	Тестовий та референтний лікарські засоби мали гарну переносимість. За період дослідження не виникало серйозних побічних реакцій/несприятливих явищ. За даними клінічного дослідження тестовий та референтний лікарські засоби характеризуються подібним профілем безпеки.		
22. Висновок (заклучення)	Було встановлено, що 90% ДІ для середнього геометричного коефіцієнта найменшого квадрату (T/R) для $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$ та C_{max} знаходиться в межах прийняття (80,00 -125,00%). На основі результатів дослідження було зроблено висновок, що випробований лікарський засіб [таблетка Тиурекс® 25 мг (містить 25 мг гідрохлоротіазиду) ТОВ «КУСУМ ФАРМ»] є біоеквівалентним з референтним лікарським засобом [таблетки Esidrix® 25 мг (містить 25 мг гідрохлоротіазиду) виробництва Laboratories Juveise Pharmaceuticals, Франція, на 12 здорових дорослих добровольцях в умовах натще.		

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>Раджив Гупта (П.Л.Б.)</p>
--	---