

	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):	ІЗГРЕВ/IZGREV, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг/12,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/12,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, багатокомпонентний
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) всмоктування	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

	на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було

дослідження середньої тривалості	проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) місцева переносимість	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Фармакодинаміка, фармакокінетичні та токсикологічні властивості Ірбесартан/Гідрохлортіазид добре відомі. Огляд доклінічних даних ґрунтується на інформації, що викладена у кількох наукових базах даних та публікаціях і стосується Ірбесартан/Гідрохлортіазид.

**Представник Заявника (Власника
реєстраційного посвідчення)
АТ «Чайкафарма Високоякісні
лікарські засоби», Болгарія в Україні
(відповідно до доручення від 01.05.2022 року)**



Л.М.Шадлун

	Додаток 30 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):	ІЗГРЕВ/IZGREV
2. Заявник	АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria
3. Виробник	АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria Санкт Петербург 53, 4000 Пловдив/ Sankt Peterburg 4000 Plovdiv, Bulgaria <i>(виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль серії)</i> АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія Tchaikapharma High Quality Medicines Inc., Bulgaria 1172, м.Софія, бул. Г.М.Димітров, № 1/ 1, G.M. Dimitrov Blvd., 1172 Sofia <i>(відповідає за випуск серії)</i>
4. Проведені випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, що застосовується	Генеричний лікарський засіб, багатокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, двоперіодне, однодозове дослідження, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Ірбесартан/гідрохлортіазид, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 300 мг /25 мг виробництва АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія та препарату КоАпровель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг /25 мг, виробництва Sanofi Clir SNC, Франція, у здорових добровольців натщесерце EudraCT №: 2017-004862-88 Протокол: BE-17001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	20.04.2018 – 22.05.2018
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Болгарія
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було продемонструвати біоеквівалентність Ірбесартан/гідрохлортіазид, таблетки,

	<p>вкриті плівковою оболонкою 300 мг/25 мг, виробництва АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія та Ірбесартан/гідрохлортіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг /25 мг (КоАпровель, Sanofi Clir SNC, Франція), шляхом порівняння швидкості та ступеня абсорбції досліджуваного препарату з референтним препаратом після одноразового перорального прийому таблетки натщесерце.</p> <p>Вторинною метою цього дослідження був моніторинг безпеки та переносимості одноразової дози Ірбесартан/гідрохлортіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг при застосуванні натщесерце у здорових добровольців.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове, відкрите, рандомізоване, двоперіодне дослідження, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності однієї дози за участю здорових суб'єктів натщесерце. Суб'єкти були розміщені в клінічному закладі щонайменше за 12 годин до та 24 години після прийому дози у кожному періоді. Під час дослідження за станом здоров'я суб'єктів спостерігали шляхом вимірювання життєво важливих показників та клінічного обстеження.</p> <p>У кожного суб'єкта було відібрано 20 зразків крові протягом кожного періоду дослідження.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів після одноразового прийому дози натщесерце оцінювали на основі 90% довірчого інтервалу для оцінок довірчих інтервалів для оцінок середньгеометричних співвідношень між основними параметрами ПК досліджуваного та референтного препаратів по відношенню до умовного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Препарати вважалися біоеквівалентними після одноразового прийому натщесерце, якщо біоеквівалентність для AUC(0-t) та C_{max} були виконані.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові суб'єкти кавказької національності обох статей (жінки не вагітні, не годують грудьми, в менопаузі, хірургічно стерильні або використовують контрацептиви), віком від 18 до 55 років, з ІМТ від 19 до 30 кг/м², які не палять або викаркують до 10 сигарет на день, здатні не курити з моменту входу в клінічний центр до моменту виходу з нього в кінці дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг лікарського засобу Ірбесартан/Гідрохлортіазид, виробництва АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія вводили перорально</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг лікарського засобу КоАпровель, виробництва Sanofi Clir SNC, Франція, вводили перорально</p>

15. Супутня терапія	Ні																																			
16. Критерії оцінки ефективності	Наступні фармакокінетичні параметри були визначені для ірбесартану та гідрохлоротіазиду: Первинні параметри: AUC _{0-t} , C _{max} Вторинні параметри: T _{max} Додаткові параметри: AUC _{0-∞} , Залишкова площа, T _{1/2} та Kel.																																			
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані/ Показники життєдіяльності / Побічні реакції																																			
18. Статистичні методи	<p>Всі аналізи проводилися окремо для кожного інгредієнта.</p> <p>Всі суб'єкти, які завершили обидва періоди лікування в рамках дослідження та для яких можна було розрахувати первинні параметри ПК (AUC_{0-t}, C_{max}), були включені до статистичного аналізу дослідження.</p> <p>Всі суб'єкти, які отримали принаймні одну дозу ІМП, були включені в аналіз безпеки дослідження.</p> <p>Досліджуваний препарат порівнювали з референтним препаратом за первинними параметрами ФК за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з послідовністю, суб'єктом (послідовністю), препаратом і періодом як фіксованими ефектами після логарифмічного перетворення даних. Точкові оцінки та 90% довірчі інтервали для середньгеометричних співвідношень "тест/референт" первинних параметрів були занесені в таблицю.</p> <p>Всі розрахунки фармакокінетичних параметрів були виконані за допомогою програми WinNonlin®. Лістинги даних, описова статистика, статистичний аналіз та графіки цього дослідження були створені за допомогою програмного забезпечення SAS®.</p>																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі люди, добровольці, віком від 18 до 55 років включно з індексом маси тіла (ІМТ) від 19 до 30,0 включно																																			
20. Результати ефективності	<p>Резюме фармакокінетичних даних для Ірбесартану</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб: Ірбесартан/Гідрохлоротіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmacokinetic parameter</th> <th>N</th> <th>Arithmetic mean</th> <th>Standard deviation</th> <th>Coeff of Variation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/ mL)</td> <td>30</td> <td>3326.96</td> <td>901.28</td> <td>27.07</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (ng.hr/ mL)</td> <td>30</td> <td>22123.34</td> <td>7193.63</td> <td>32.51</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng.hr/ mL)</td> <td>30</td> <td>23652.31</td> <td>8425.07</td> <td>35.62</td> </tr> </tbody> </table> <p>Референтний лікарський засіб: КоАпровель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmacokinetic parameter</th> <th>N</th> <th>Arithmetic mean</th> <th>Standard deviation</th> <th>Coeff of Variation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/ mL)</td> <td>29</td> <td>3511.12</td> <td>945.8</td> <td>26.94</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (ng.hr/</td> <td>29</td> <td>20299.49</td> <td>7035.144</td> <td>34.66</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)	C _{max} (ng/ mL)	30	3326.96	901.28	27.07	AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/ mL)	30	22123.34	7193.63	32.51	AUC _{0-∞} (ng.hr/ mL)	30	23652.31	8425.07	35.62	Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)	C _{max} (ng/ mL)	29	3511.12	945.8	26.94	AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/	29	20299.49	7035.144	34.66
Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)																																
C _{max} (ng/ mL)	30	3326.96	901.28	27.07																																
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/ mL)	30	22123.34	7193.63	32.51																																
AUC _{0-∞} (ng.hr/ mL)	30	23652.31	8425.07	35.62																																
Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)																																
C _{max} (ng/ mL)	29	3511.12	945.8	26.94																																
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/	29	20299.49	7035.144	34.66																																

mL)				
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	29	21549.90	7876.58	36.55

Точкова оцінка відношення геометричних середніх (%), 90% ДІ, CV% для первинних фармакокінетичних параметрів

Parameter	Point estimate, %	90% left CI	90% right CI	Intra-subject CV %	Inter-subject CV %	Conclusion
AUC ₀₋₇₂	107.60	100.58	115.11	31.61	15.16	Так
C _{max}	93.89	89.22	98.80	25.08	11.42	Так

Резюме фармакокінетичних даних для Гідрохлортіазиду
Досліджуваний лікарський засіб: Ірбесартан/Гідрохлортіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг

Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)
C _{max} (ng/mL)	30	180.94	54.37	30.00
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	30	1136.73	244.69	21.50
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	30	1167.87	249.84	21.39

Референтний лікарський засіб: КоАпровель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг

Pharmacokinetic parameter	N	Arithmetic mean	Standard deviation	Coeff of Variation (%)
C _{max} (ng/mL)	29	174.56	60.13	34.40
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	29	1092.92	297.53	27.20
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	29	1124.73	303.84	27.00

Точкова оцінка відношення геометричних середніх (%), 90% ДІ, CV% для первинних фармакокінетичних параметрів

Parameter	Point estimate, %	90% left CI	90% right CI	Intra-subject CV %	Inter-subject CV %	Conclusion
AUC ₀₋₇₂	105.62	94.88	117.56	12.49	24.29	Так
C _{max}	106.24	91.80	122.96	12.98	33.54	Так

21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні ІМП добре переносилися суб'єктами в умовах голодування.</p> <p>Було зареєстровано 7 небажаних явищ (НЯ), пов'язаних з прийомом 6 суб'єктами після прийому</p> <p>Досліджуваний продукт (Д):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Головний біль (2) - зубний біль (2) - запаморочення (1) - Часте сечовипускання (2) <p>Після прийому референтного препарату у 3 суб'єктів було зареєстровано 3 НЯ, пов'язані з прийомом референтного препарату</p> <p>продукту (R):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Біль у животі (1) - Тахікардія (1) - Головний біль (1) <p>Було виявлено 6 ПР, пов'язаних з 3 суб'єктами, після завершення дослідження відвідування</p> <ul style="list-style-type: none"> - Підвищена кількість лейкоцитів (2) - Підвищення ШОЕ (2) - Підвищення ШОЕ % (2) - Підвищений білірубін <p>Не повідомлялося про серйозні небажані явища/серйозні побічні реакції (SAEs/SARs) або SUSARs (підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції) під час проведення дослідження не повідомлялося.</p>
22. Висновки	<p>Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних реакцій.</p> <p>Співвідношення середніх геометричних значень та відповідні 90 % довірчі інтервали для AUC(0-t) та C_{max} для ірбесартану та гідрохлоротіазиду знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Таким чином, у цьому дослідженні було продемонстровано біоеквівалентність між Ірбесартан/гідрохлоротіазид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг, виробництва АТ «Чайкафарма Високоякісні лікарські засоби», Болгарія та КоАпровель, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг/25 мг (виробництва Sanofi Clir SNC, Франція) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах натщесерце.</p>

**Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)
АТ «Чайкафарма Високоякісні
лікарські засоби», Болгарія в Україні
(відповідно до доручення від 01.05.2022 року)**



Л.М.Шадлун