

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)	РИТОВІР-Л Lopinavir / Ritonavir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням препарату Лопінавір/Ритонавір, таблетки, 200/50 мг (який містить лопінавіру 200 мг та ритонавіру 50 мг) виробництва Гетеро Драгз Лімітед, Індія, у порівнянні з препаратом Калетра® (який містить лопінавіру 200 мг та ритонавіру 50 мг), таблетки, виробництва Еббот Лабораторіес, Норс Чикаго, ІЛ 60064, США, за участі здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Проект No.:BE-253-LORI-2008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу: 19.01.2009 – 11.02.2009 період I: 12.02.2009 – 14.02.2009 період II: 19.02.2009 – 21.02.2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 41
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність одноразової пероральної дози досліджуваного препарату Лопінавір/Ритонавір, таблетки, 200/50 мг (що містять лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) виробництва Гетеро Драгз Лімітед, Індія, з референтним препаратом Калетра® (що містить лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) таблетки, виробництва Еббот Лабораторіес Норс Чикаго, ІЛ 60064, США, у здорових дорослих суб'єктів в умовах застосування натще з метою оцінки біоеквівалентності.

	Контроль побічних реакцій та забезпечення безпеки суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням досліджуваного або референтного препарату здоровими суб'єктами натще.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти у віковому діапазоні від 18 до 45 років. Без паління щонайменше впродовж останніх шести місяців. Готовність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Індекс маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $24,9 \text{ кг/м}^2$ з масою тіла не менше 50 кг. Відсутність в історії хвороби та при огляді лікаря серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних результатів лабораторних аналізів під час скринінгу. ЕКГ у 12 відведеннях – норма або така, що має аномалію, яка вважається клінічно незначущою. Рентгенографія грудної клітки – норма. Розуміння сутності та мети дослідження, дотримання вимог протоколу. Суб'єкти жіночої статі: у дітородному віці застосовують прийнятний, за оцінкою дослідника, метод контрацепції протягом дослідження, або після менопаузи щонайменше 1 рік або хірургічно стерильні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лопінавір і Ритонавір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	KALETRA [®] (Lopinavir/Ritonavir) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг; перорально
15. Супутня терапія	За два тижні до початку і під час клінічного дослідження всі суб'єкти (окрім номера 07) не приймали жодних, у тому числі і безрецептурних, ліків, за винятком досліджуваного і референтного препаратів. Суб'єкт номер 07 у контрольний день включення у період-II отримав левоцетиризин, таблетки, 10 мг (торгова назва Лесет, 10 мг) та парацетамол 650 мг (торгова назва Доло-650).
16. Критерії оцінки ефективності	Для порівняння біодоступності досліджуваного препарату з препаратом порівняння при пероральному застосуванні були обрані наступні фармакокінетичні параметри лопінавіру/ритонавіру: C_{\max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} , $t_{1/2}$, K_{el} і $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки проводилася під час обстеження, під час дослідження, наприкінці дослідження та під час спостереження за випробуваними шляхом проведення медичного обстеження, обліку життєво важливих ознак, моніторинг побічних реакцій та лабораторних оцінок.

18. Статистичні методи	Були використані процедури параметричної загальної лінійної моделі з тестуванням еквівалентності довірчого інтервалу отриманих фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$). Використовували ANOVA, що включає фактори, які враховують послідовність, суб'єкти, що вкладаються в послідовність, період та лікування. Дві односторонні гіпотези тестували на рівні значущості $\alpha = 0,05$ для log-трансформованих значень LSM AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} шляхом побудови 90% довірчого інтервалу для співвідношення.																																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Сорок чотири (44) здорових, дорослих, непитущих суб'єкти, що не вживають тютюнових виробів, які брали участь у дослідженні, віком від 18 до 42 років, з ростом 1,57 – 1,76 м та масою тіла 50,00 – 75,90 кг відповідно. Жоден із суб'єктів не мав в анамнезі клінічно значущих хвороб та алергії на продукти та ліки, включаючи досліджуваний препарат.																																																																										
20. Результати ефективності	<p>Лопінавір і Ритонавір: Фармакокінетичні параметри лопінавіру та ритонавіру для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:</p> <p><u>Описова статистика препаратів для лопінавіру (N = 41)</u></p> <table border="1" data-bbox="683 949 1473 1279"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">LOPINAVIR Mean \pm SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>3.625\pm0.8877</td> <td>3.358\pm1.1641</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3673.888\pm1275.9892</td> <td>3881.751\pm1495.5141</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</td> <td>34868.809\pm15442.8155</td> <td>37178.664\pm18032.6545</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</td> <td>37595.917\pm18325.5381</td> <td>39932.582\pm20669.4386</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (hr)</td> <td>4.453\pm2.1129</td> <td>4.498\pm1.6662</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td>0.178\pm0.0595</td> <td>0.174\pm0.0603</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$</td> <td>94.219\pm5.6330</td> <td>94.126\pm4.1991</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Описова статистика препаратів для ритонавіру (N = 41)</u></p> <table border="1" data-bbox="683 1330 1473 1659"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">RITONAVIR Mean \pm SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>3.5107\pm1.12261</td> <td>3.1215\pm1.29194</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>181.2270\pm78.16778</td> <td>196.3941\pm100.72935</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</td> <td>1372.8727\pm708.95184</td> <td>1416.5653\pm732.34605</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</td> <td>1511.4875\pm833.25276</td> <td>1543.7056\pm808.32383</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (hr)</td> <td>5.4970\pm1.49595</td> <td>5.5865\pm1.41635</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td>0.1352\pm0.03763</td> <td>0.1319\pm0.03384</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$</td> <td>91.4281\pm4.51435</td> <td>91.9122\pm3.93250</td> </tr> </tbody> </table> <p>Довірчі 90% інтервали для log-перетворених C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для лопінавіру/ритонавіру знаходяться у межах критеріїв прийнятності 80-125% для біоеквівалентності відповідно до протоколу. Геометричні середні, відношення найменших квадратів і 90% довірчі інтервали для log-перетворених даних:</p> <p><u>Лопінавір</u></p> <table border="1" data-bbox="683 1928 1473 2116"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Geometric Mean</th> <th rowspan="2">Least Square Mean Ratio T/R</th> <th rowspan="2">90% Confidence Interval</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3415.591</td> <td>3598.451</td> <td>95.80</td> <td>86.85 - 105.67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>30810.778</td> <td>33058.320</td> <td>93.98</td> <td>84.52 - 104.50</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)</td> <td>32767.747</td> <td>35156.640</td> <td>94.02</td> <td>84.58 - 104.50</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic Parameters	LOPINAVIR Mean \pm SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T_{max} (hr)	3.625 \pm 0.8877	3.358 \pm 1.1641	C_{max} (ng/mL)	3673.888 \pm 1275.9892	3881.751 \pm 1495.5141	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	34868.809 \pm 15442.8155	37178.664 \pm 18032.6545	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	37595.917 \pm 18325.5381	39932.582 \pm 20669.4386	$T_{1/2}$ (hr)	4.453 \pm 2.1129	4.498 \pm 1.6662	K_{el} (1/hr)	0.178 \pm 0.0595	0.174 \pm 0.0603	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	94.219 \pm 5.6330	94.126 \pm 4.1991	Pharmacokinetic Parameters	RITONAVIR Mean \pm SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T_{max} (hr)	3.5107 \pm 1.12261	3.1215 \pm 1.29194	C_{max} (ng/mL)	181.2270 \pm 78.16778	196.3941 \pm 100.72935	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1372.8727 \pm 708.95184	1416.5653 \pm 732.34605	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	1511.4875 \pm 833.25276	1543.7056 \pm 808.32383	$T_{1/2}$ (hr)	5.4970 \pm 1.49595	5.5865 \pm 1.41635	K_{el} (1/hr)	0.1352 \pm 0.03763	0.1319 \pm 0.03384	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	91.4281 \pm 4.51435	91.9122 \pm 3.93250	Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval	Test Product (T)	Reference Product (R)	C_{max} (ng/mL)	3415.591	3598.451	95.80	86.85 - 105.67	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	30810.778	33058.320	93.98	84.52 - 104.50	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32767.747	35156.640	94.02	84.58 - 104.50
Pharmacokinetic Parameters	LOPINAVIR Mean \pm SD																																																																										
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
T_{max} (hr)	3.625 \pm 0.8877	3.358 \pm 1.1641																																																																									
C_{max} (ng/mL)	3673.888 \pm 1275.9892	3881.751 \pm 1495.5141																																																																									
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	34868.809 \pm 15442.8155	37178.664 \pm 18032.6545																																																																									
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	37595.917 \pm 18325.5381	39932.582 \pm 20669.4386																																																																									
$T_{1/2}$ (hr)	4.453 \pm 2.1129	4.498 \pm 1.6662																																																																									
K_{el} (1/hr)	0.178 \pm 0.0595	0.174 \pm 0.0603																																																																									
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	94.219 \pm 5.6330	94.126 \pm 4.1991																																																																									
Pharmacokinetic Parameters	RITONAVIR Mean \pm SD																																																																										
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
T_{max} (hr)	3.5107 \pm 1.12261	3.1215 \pm 1.29194																																																																									
C_{max} (ng/mL)	181.2270 \pm 78.16778	196.3941 \pm 100.72935																																																																									
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1372.8727 \pm 708.95184	1416.5653 \pm 732.34605																																																																									
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	1511.4875 \pm 833.25276	1543.7056 \pm 808.32383																																																																									
$T_{1/2}$ (hr)	5.4970 \pm 1.49595	5.5865 \pm 1.41635																																																																									
K_{el} (1/hr)	0.1352 \pm 0.03763	0.1319 \pm 0.03384																																																																									
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	91.4281 \pm 4.51435	91.9122 \pm 3.93250																																																																									
Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval																																																																							
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
C_{max} (ng/mL)	3415.591	3598.451	95.80	86.85 - 105.67																																																																							
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	30810.778	33058.320	93.98	84.52 - 104.50																																																																							
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32767.747	35156.640	94.02	84.58 - 104.50																																																																							

	Ритонавір				
	Pharmaco-kinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval
		Test Product (T)	Reference Product (R)		
	C_{max} (ng/mL)	164.2167	171.4221	96.90	86.97-107.97
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1179.9745	1222.2947	97.48	88.72-107.11
	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1292.2289	1331.0710	98.05	89.71-107.16
21. Результати безпеки	Профіль безпеки і досліджуваного препарату і препарату порівняння (Т і R) був однаковим. Не було повідомлено про смерть, серйозні чи несподівані побічні реакції.				
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат Лопінавір/Ритонавір 200/50 мг таблетки (що містять лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) Гетеро Драгз Лімітед, Індія, є біоеквівалентним референтному препарату Калетра® (який містить лопінавіру 200 мг та ритонавіру 50 мг), таблетки, виробництва Еббот Лабораторіес, Норс Чикаго, ІЛ 60064, США, в умовах застосування натще				

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сайлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	РИТОВІР-Л Lopinavir / Ritonavir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, cross-over, single-dose bioequivalence study of Lopinavir/Ritonavir Tablets 200/50mg (containing Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg) of Hetero Drugs Limited, India comparing with KALETRA [®] (containing Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg) tablets manufactured by Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, U.S.A, in healthy, adult, human subjects, under fasting conditions. Project No.:BE-253-LORI-2008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу: 19.01.2009 – 11.02.2009 період I: 12.02.09 – 14.02.09 період II: 19.02.2009 – 21.02.09
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 41
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність одноразової пероральної дози досліджуваного препарату Лопінавір/Ритонавір 200/50 мг таблетки (що містять лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) Hetero Drugs Limited, Індія, з референтним препаратом KALETRA [®] (що містить лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) таблетки, виготовлені Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, U.S.A, у здорових, дорослих людей в умовах натще. Оцінити біоеквівалентність, а також контролювати побічні реакції та забезпечувати безпеку випробовуваних.

11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове лікування, двоперіодне, двопослідовне, одноразове введення, перехресне, дослідження біоеквівалентності в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Здорові люди у віковому діапазоні від 18 до 45 років. Не палити не менше шести місяців. Готовність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Індекс маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $24,9 \text{ кг/м}^2$ з масою тіла не менше 50 кг. Відсутність значних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних значень при лабораторних дослідженнях, анамнезі чи фізичному обстеженні під час скринінгу. Звичайна ЕКГ з 12 відведеннями або така, що має аномалію, яка вважається клінічно значимою. Нормальна рентгенографія грудної клітки. Розуміння сутності та мети дослідження, дотримання вимоги протоколу. Суб'єкти жіночої статі: з дітородним потенціалом, які застосовують прийнятний метод контролю за народжуваністю протягом тривалості дослідження, за оцінкою дослідника, такі як презервативи, піни, желе, діафрагма, внутрішньоматковий пристрій (ВМС), або утримання, або після менопаузи щонайменше 1 рік або хірургічно стерильні (двостороння перев'язка труб, двостороння оофоректомія або гістеректомія виконані).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лопінавір і Ритонавір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	KALETRA [®] (Lopinavir/Ritonavir) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг; перорально
15. Супутня терапія	За винятком досліджуваного препарату, що вводиться в дні прийому дози, всі суб'єкти утримувалися від застосування будь-яких лікарських засобів (за винятком суб'єкта ID 07), включаючи ліки без рецепта, за два тижні до початку дослідження та під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Наступні фармакокінетичні параметри Лопінавіру/Ритонавіру було визначено для порівняння пероральної біодоступності досліджуваного препарату з препаратом порівняння: C_{\max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} , $t_{1/2}$, K_{el} і $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки проводилася під час обстеження, під час дослідження, наприкінці дослідження та під час спостереження за випробуваними шляхом проведення медичного обстеження, обліку життєво важливих ознак, моніторинг побічних реакцій та лабораторних оцінок.

18. Статистичні методи	<p>Процедури параметричної загальної лінійної моделі були використані з тестуванням еквівалентності довірчого інтервалу отриманих фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$). Використовували ANOVA, що включає фактори, які враховують послідовність, суб'єкти, що вкладаються в послідовність, період та лікування. Дві односторонні гіпотези тестували на рівні значущості $\alpha = 0,05$ для log-трансформованих значень LSM AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} шляхом побудови 90% довірчого інтервалу для співвідношення.</p>																																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Сорок чотири (44) здорових, дорослих, непитущих, що не вживають тютюнових виробів, які брали участь у дослідженні, були від 18 до 42 років, 1,57 – 1,76 м та 50,00 – 75,90 кг відповідно. Жоден із суб'єктів не мав клінічно значущої історії хвороби та історії алергії на продукти та ліки, включаючи досліджуваний препарат.</p>																																																																										
20. Результати ефективності	<p>Lopinavir і Ritonavir: Фармакокінетичні параметри лопінавіру та ритонавіру для досліджуваного препарату -T і препарату порівняння -R узагальнені в наступній таблиці: <u>Описова статистика препаратів для лопінавіру (N = 41)</u></p> <table border="1" data-bbox="678 918 1476 1243"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">LOPINAVIR Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>3.625±0.8877</td> <td>3.358±1.1641</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3673.888±1275.9892</td> <td>3881.751±1495.5141</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</td> <td>34868.809±15442.8155</td> <td>37178.664±18032.6545</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</td> <td>37595.917±18325.5381</td> <td>39932.582±20669.4386</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (hr)</td> <td>4.453±2.1129</td> <td>4.498±1.6662</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td>0.178±0.0595</td> <td>0.174±0.0603</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$</td> <td>94.219±5.6330</td> <td>94.126±4.1991</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Описова статистика препаратів для ритонавіру (N = 41)</u></p> <table border="1" data-bbox="678 1299 1476 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">RITONAVIR Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>3.5107±1.12261</td> <td>3.1215±1.29194</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>181.2270±78.16778</td> <td>196.3941±100.72935</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</td> <td>1372.8727±708.95184</td> <td>1416.5653±732.34605</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</td> <td>1511.4875±833.25276</td> <td>1543.7056±808.32383</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (hr)</td> <td>5.4970±1.49595</td> <td>5.5865±1.41635</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td>0.1352±0.03763</td> <td>0.1319±0.03384</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$</td> <td>91.4281±4.51435</td> <td>91.9122±3.93250</td> </tr> </tbody> </table> <p>Довірчі 90% інтервали для log-перетворених C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для лопінавіру/ритонавіру є у межах критеріїв прийнятності 80-125% для біоеквівалентності відповідно до протоколу. Геометричні середні, відношення найменших квадратів і 90% довірчі інтервали для log-перетворених даних: <u>Лопінавір</u></p> <table border="1" data-bbox="678 1892 1476 2116"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Geometric Mean</th> <th rowspan="2">Least Square Mean Ratio T/R</th> <th rowspan="2">90% Confidence Interval</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3415.591</td> <td>3598.451</td> <td>95.80</td> <td>86.85 - 105.67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>30810.778</td> <td>33058.320</td> <td>93.98</td> <td>84.52 - 104.50</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)</td> <td>32767.747</td> <td>35156.640</td> <td>94.02</td> <td>84.58 - 104.50</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic Parameters	LOPINAVIR Mean ± SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T_{max} (hr)	3.625±0.8877	3.358±1.1641	C_{max} (ng/mL)	3673.888±1275.9892	3881.751±1495.5141	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	34868.809±15442.8155	37178.664±18032.6545	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	37595.917±18325.5381	39932.582±20669.4386	$T_{1/2}$ (hr)	4.453±2.1129	4.498±1.6662	K_{el} (1/hr)	0.178±0.0595	0.174±0.0603	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	94.219±5.6330	94.126±4.1991	Pharmacokinetic Parameters	RITONAVIR Mean ± SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T_{max} (hr)	3.5107±1.12261	3.1215±1.29194	C_{max} (ng/mL)	181.2270±78.16778	196.3941±100.72935	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1372.8727±708.95184	1416.5653±732.34605	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	1511.4875±833.25276	1543.7056±808.32383	$T_{1/2}$ (hr)	5.4970±1.49595	5.5865±1.41635	K_{el} (1/hr)	0.1352±0.03763	0.1319±0.03384	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	91.4281±4.51435	91.9122±3.93250	Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval	Test Product (T)	Reference Product (R)	C_{max} (ng/mL)	3415.591	3598.451	95.80	86.85 - 105.67	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	30810.778	33058.320	93.98	84.52 - 104.50	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32767.747	35156.640	94.02	84.58 - 104.50
Pharmacokinetic Parameters	LOPINAVIR Mean ± SD																																																																										
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
T_{max} (hr)	3.625±0.8877	3.358±1.1641																																																																									
C_{max} (ng/mL)	3673.888±1275.9892	3881.751±1495.5141																																																																									
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	34868.809±15442.8155	37178.664±18032.6545																																																																									
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	37595.917±18325.5381	39932.582±20669.4386																																																																									
$T_{1/2}$ (hr)	4.453±2.1129	4.498±1.6662																																																																									
K_{el} (1/hr)	0.178±0.0595	0.174±0.0603																																																																									
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	94.219±5.6330	94.126±4.1991																																																																									
Pharmacokinetic Parameters	RITONAVIR Mean ± SD																																																																										
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
T_{max} (hr)	3.5107±1.12261	3.1215±1.29194																																																																									
C_{max} (ng/mL)	181.2270±78.16778	196.3941±100.72935																																																																									
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1372.8727±708.95184	1416.5653±732.34605																																																																									
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	1511.4875±833.25276	1543.7056±808.32383																																																																									
$T_{1/2}$ (hr)	5.4970±1.49595	5.5865±1.41635																																																																									
K_{el} (1/hr)	0.1352±0.03763	0.1319±0.03384																																																																									
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	91.4281±4.51435	91.9122±3.93250																																																																									
Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval																																																																							
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																									
C_{max} (ng/mL)	3415.591	3598.451	95.80	86.85 - 105.67																																																																							
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	30810.778	33058.320	93.98	84.52 - 104.50																																																																							
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32767.747	35156.640	94.02	84.58 - 104.50																																																																							

	Ритонавір				
	Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Least Square Mean Ratio T/R	90% Confidence Interval
		Test Product (T)	Reference Product (R)		
C_{max} (ng/mL)	166.059	169.520	99.10	88.91-110.45	
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1184.644	1217.477	98.26	89.41-107.98	
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1297.277	1325.892	98.82	90.41-108.02	
21. Результати безпеки	Профіль безпеки і досліджуваного препарату і препарату порівняння (Т і R) був однаковим. Не було повідомлено про смерть, серйозні чи несподівані побічні реакції.				
22. Висновок (заклучення)	Досліджуваний препарат Лопінавір/Ритонавір 200/50 мг таблетки (що містять лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) Hetero Drugs Limited, Індія, є біоеквівалентний референтному препарату KALETRA® (що містить лопінавіру 200 мг і ритонавіру 50 мг) таблетки, виготовлені Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, U.S.A, в умовах натще цього дослідження				

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)



Саїлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}