

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):	РИТОВІР Ritonavir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб (для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)
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: <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> Дослідження токсичності у разі повторних введень	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Щури</i> Дослідження субхронічної токсичності у щурів при пероральному введенні досліджуваної сполуки відповідно до рекомендованої клінічної дози при 3 рівнях дози. <i>Миші</i> Дослідження субхронічної токсичності у мишей при пероральному введенні досліджуваної сполуки відповідно до рекомендованої клінічної дози при 3 рівнях доз.
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	<p><i>Щури</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — усі тварини чоловічої та жіночої статі з контрольної та різних груп лікування вижили протягом періоду дослідження 28 днів; — ознак інтоксикації у самців та самок тварин із різних дозових груп протягом періоду дослідження 28 днів не спостерігалось; — зменшення приросту маси тіла на 8,10% і 7,33% спостерігалось у самців і самок з груп з дозою 160 мг/кг у порівнянні з контролем в кінці періоду дозування 28 днів; — споживання їжі тваринами контрольної та різних дозових груп було порівнянним протягом 28 днів дослідження; — гематологічні аналізи не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; — біохімічні аналізи не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; — аналізи сечі не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; — дані про масу органів самців і самок тварин з контрольної групи і груп з різними дозами виявилися порівнянними; — при загальному патологоанатомічному обстеженні не виявлено жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням; — гістопатологічне дослідження не виявило жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням.

	<p><i>Миші</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – усі тварини чоловічої та жіночої статі з контрольної та різних груп лікування вижили протягом періоду дослідження 28 днів; – ознак інтоксикації у самців та самок тварин із різних дозових груп протягом періоду дослідження 28 днів не спостерігалось; – зменшення приросту маси тіла на 8,10% і 7,33% спостерігалось у самців і самок з груп з дозою 160 мг/кг у порівнянні з контролем в кінці періоду дозування 28 днів; – споживання їжі тваринами контрольної та різних дозових груп було порівнянним протягом 28 днів дослідження; – гематологічні аналізи не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; – біохімічні аналізи не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; – аналізи сечі не виявили відхилень, пов'язаних з лікуванням; – дані про масу органів самців і самок тварин з контрольної групи і груп з різними дозами виявилися порівнянними; – при загальному патологоанатомічному обстеженні не виявлено жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням; – гістопатологічне дослідження не виявило жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням.
--	---

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 Ritonavir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 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, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Ритонавір, таблетки, 100 мг (який містить ритонавір 100 мг) Гетеро Лабз Лімітед, Індія у порівнянні з препаратом Норвір® (ритонавір), 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, власник реєстраційного посвідчення ЕббВі Лтд Маїденхеад СЛ6 4ХЕ Великобританія, за участі здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. 021-ВЕ-2013
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу: 16.08.2013 – 03.09.2013 період I: 03.09.2013 – 05.09.2013 період II: 10.09.2013 – 12.09.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 54 фактична: 53 (період I); 49 (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність шляхом порівняння біодоступності одноразової пероральної дози досліджуваного препарату (Т) Ритонавір, таблетки, 100 мг (який містить ритонавір 100 мг) Гетеро Лабз Лімітед, Індія у порівнянні з референтним препаратом Норвір® (ритонавір), 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, власник реєстраційного посвідчення ЕббВі Лтд Маїденхеад СЛ6 4ХЕ Великобританія, за участі здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Контроль безпеки та переносимості одноразової дози Ритонавір, таблетки, 100 мг.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням в умовах натще.																				
12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі люди віком від 18 до 45 років (обидва включно) з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,5-24,9 кг/м ² (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг, і визнані здоровим на підставі фізичного огляду перед дослідженням та клінічних лабораторних досліджень, проведених протягом 21 дня до першої дози.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ритонавір, таблетки по 100 мг; перорально																				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Норвір [®] (ритонавір) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг; перорально																				
15. Супутня терапія	За винятком досліджуваного препарату, який вводили в дні введення дози, всі суб'єкти [крім учасника ID:20 та учасника ID:33] утримувались від використання будь-яких лікарських засобів, включаючи препарати, що продаються без рецепта, за два тижні до дослідження та під час дослідження.																				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для порівняння біодоступності досліджуваного препарату з препаратом порівняння при пероральному застосуванні були обрані наступні фармакокінетичні параметри ритонавіру: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, K_{el} і AUC % Extrapol Obs.</p> <table border="1" data-bbox="683 1265 1453 1344"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} і AUC_{0-t}</td> <td>80.00-125.00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ	C _{max} і AUC _{0-t}	80.00-125.00%																
Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ																				
C _{max} і AUC _{0-t}	80.00-125.00%																				
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки проводили шляхом проведення медичного огляду, запису життєво важливих показників, лабораторних оцінок та ЕКГ.																				
18. Статистичні методи	Описову статистику було розраховано та надано для всіх фармакокінетичних параметрів ритонавіру. Для ритонавіру розраховувалися односторонні тести ANOVA. Параметричні довірчі інтервали 90% були розраховані для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів, C _{max} і AUC _{0-t} , і був зроблений висновок про біоеквівалентність продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р, якщо 90% -ний довірчий інтервал знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00 -125,00% для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} і AUC _{0-t} для ритонавіру.																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1" data-bbox="683 1915 1453 2105"> <thead> <tr> <th>Критерії</th> <th>Мінімум</th> <th>Максимум</th> <th>Середнє ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>19</td> <td>43</td> <td>27.78 ± 6.53</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>1.54</td> <td>1.81</td> <td>1.66 ± 0.07</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>50.20</td> <td>80.00</td> <td>63.47 ± 6.75</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>19.05</td> <td>24.84</td> <td>23.06 ± 1.82</td> </tr> </tbody> </table>	Критерії	Мінімум	Максимум	Середнє ± SD	Вік (роки)	19	43	27.78 ± 6.53	Зріст (см)	1.54	1.81	1.66 ± 0.07	Маса тіла (кг)	50.20	80.00	63.47 ± 6.75	ІМТ (кг/м ²)	19.05	24.84	23.06 ± 1.82
Критерії	Мінімум	Максимум	Середнє ± SD																		
Вік (роки)	19	43	27.78 ± 6.53																		
Зріст (см)	1.54	1.81	1.66 ± 0.07																		
Маса тіла (кг)	50.20	80.00	63.47 ± 6.75																		
ІМТ (кг/м ²)	19.05	24.84	23.06 ± 1.82																		

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри ритонавіру для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:	
	Pharmacokinetic Parameters	RITONAVIR Mean ± SD
		Test Product (T) Reference Product (R)
	T _{max} (hr)	4.50 (±1.1319) 4.00 (±1.0866)
	C _{max} (ng/mL)	440.9279 (±196.70318) 467.2672 (±226.73654)
	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	3892.8669 (±1689.27224) 3866.1191 (±1823.94067)
	AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	4208.1018 (±1838.94244) 4151.0875 (±1980.85664)
	T _{1/2} (hr)	5.722 (±1.0502) 5.634 (±0.9043)
	K _{el} (1/hr)	0.12491 (±0.021865) 0.12607 (±0.019781)
	AUC_%Extrap_Obs	7.2395 (±3.17365) 6.6205 (±2.71251)
Параметри	90% ДІ для log-перетворених даних	
	Ритонавір	
	C _{max}	87.03 - 104.58
AUC _{0-t}	94.14 - 109.67	
21. Результати безпеки	Загалом, 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 Ритонавір, таблетки, 100 мг (який містить ритонавір 100 мг) Гетеро Лабз Лімітед, Індія, є біоеквівалентним референтному препарату Норвір® (ритонавір), 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробленому Ебботт ГмБХ енд Ко. КГ, Кноллстрассе, 67061 Людвігшафен, Дойчланд, і власник реєстраційного посвідчення ЕббВі Лтд Маїденхеад СЛБ 4ХЕ Великобританія, за участі здорових дорослих суб'єктів чоловіків, в умовах натще.	

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сайлен Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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