

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):	Рифампіцин та Ізоніазид Таблетки (Rifampicin and Isoniazid Tablets) таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	<p>так х ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Відповідно до вимог Наказу Міністерства охорони здоров'я України 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від № 1528 від 27.06.2019), а саме: Реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять посилання на результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань референтного препарату та частково нові дані.</p> <p>Результати нових доклінічних досліджень або нових клінічних випробувань, пов'язаних з даним лікарським засобом не надаються.</p> <p>Взаємозамінність з референтним лікарським засобом продемонстровано у дослідженнях з біоеквівалентності (наявна відмінність у дозуванні у порівнянні з референтним лікарським засобом без зміни дозового режиму).</p> <p>Детальне обґрунтування надається в матеріалах реєстраційного досьє.</p>
2. Фармакологія:	Власні доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	Власні доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	Власні доклінічні дослідження не проводились

3) фармакологія безпеки	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) фармакодинамічні взаємодії	Власні доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Власні доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	Власні доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) метаболізм	Власні доклінічні дослідження не проводились
5) виведення	Власні доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Власні доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Власні доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	Власні доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: in vitro	Власні доклінічні дослідження не проводились
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) канцерогенність:	Власні доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Власні доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Власні доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній	Власні доклінічні дослідження не проводились

ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
пренатальна і постнатальна токсичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Власні доклінічні дослідження не проводились
б) місцева переносимість	Власні доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Власні доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	Власні доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження механізмів дії	Власні доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	Власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність метаболітів	Власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність домішок	Власні доклінічні дослідження не проводились
інше	Власні доклінічні дослідження не проводились
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Власні доклінічні дослідження не проводились, з огляду на заявлений тип лікарського засобу (обґрунтування надано вище).

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Пірська О.А.
(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)	Рифампіцин та Ізоніазид Таблетки (Rifampicin and Isoniazid Tablets) таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 мг
2. Заявник	Люпін Лімітед/ Lupin Limited
3. Виробник	Люпін Лімітед/ Lupin Limited
4. Проведені дослідження:	Проведені х так* ні якщо ні, обґрунтувати <i>*проводились порівняльні дослідження біоеквівалентності.</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Номер дослідження: 130-10 Назва дослідження: A RANDOMIZED, OPEN LABEL, BALANCED, TWO TREATMENT, TWO PERIOD, TWO SEQUENCE, SINGLE DOSE, TWO WAY CROSSOVER PIVOTAL BIOEQUIVALENCE STUDY OF TEST PRODUCT [FOUR TABLETS OF FIXED DOSE COMBINATION OF RIFAMPIN 150 MG AND ISONIAZID 75 MG] OF LUPIN LIMITED, INDIA WITH REFERENCE PRODUCT [TWO CAPSULES OF RIFAMATE~ (CONTAINING RIFAMPIN 300 MG WITH ISONIAZID 150 MG) OF SANOFI AVENTIS, US, LLC IN 36 HEALTHY HUMAN ADULT MALE SUBJECTS, UNDER FASTING CONDITIONS/ Відкрите, балансоване, рандомізоване, однодозове з подвійним режимом лікування, подвійно-последовне, двохперіодне, перехресне дослідження Біоеквівалентності досліджуваного препарату Рифампіцин 150 мг та Ізоніазид 75 мг 4 таблетки, компанії Люпін Лімітед, Індія з референтним лікарським засобом Rifamate (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) 2 капсули компанії Sanofi Aventis, США, у 36-ти здорових дорослих чоловіків в умовах натще.

	<i>*реєструється в Україні під торгівельною назвою Рифампіцин та Ізоніазид Таблетки</i>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження з біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	14.09.2010-25.10.2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: Оцінка біоеквівалентності препарату досліджуваного препарату Рифампіцин 150 мг та Ізоніазид 75 мг 4 таблетки, компанії Люпін Лімітед, Індія з референтним лікарським засобом Rifamate (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) 2 капсули компанії Sanofi Aventis, США, у 36-ти здорових дорослих чоловіків в умовах натще.</p> <p>Вторинні цілі клінічного випробування: Оцінка безпеки та переносимості разової дози препарату досліджуваного препарату Рифампіцин 150 мг та Ізоніазид 75 мг, у формі таблеток у здорових дорослих добровольців чоловічої статі натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, балансоване, з подвійним режимом лікування, подвійно-последовне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності у 36-х здорових дорослих добровольців в умовах натще
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років. 2. Індекс маси тіла між 18,5 кг/м² та 24,9 кг/м² з масою тіла не менше 50 кг; 3. Відсутність серйозних захворювань; 4. Суб'єкти без наявних супутніх захворювань, визначених при попередньому обстеженні; 5. Клінічно прийнятний діапазон показників ЕКГ, рентгену грудної клітини.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Рифампіцин та Ізоніазид Таблетки, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 м, Люпін Лімітед, Індія.</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Rifamate® (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) капсули
15. Супутня терапія	Відсутня.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Порівняльна оцінка біодоступності за первинними фармакокінетичними показниками: AUC_{0-t}, C_{max}, AUC_{0-inf} а саме визначення 90 % довірчого інтервалу.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Контроль лабораторних показників добровольців та моніторинг побічних реакцій в процесі дослідження.																																																				
18. Статистичні методи	ANOVA. Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SAS version 9.2																																																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча Вік: 18-45 років Раса: азіати																																																				
20. Результати ефективності	<p>90 % довірчий інтервал фармакокінетичних показників AUC_{0-t} and C_{max}, знаходився в межах критерію прийнятності (80 % -125 %):</p> <p>1. Для рифампіцину:</p> <table border="1"> <caption>Summary of Bioequivalence Parameters of Desacetyl Rifampin</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">LS mean</th> <th rowspan="2">LSMR</th> <th rowspan="2">90% CI for LSMR</th> </tr> <tr> <th>Test</th> <th>Reference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>32</td> <td>2032.733</td> <td>2109.767</td> <td>96.35</td> <td>(90.30,102.80)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>32</td> <td>20317.786</td> <td>20242.424</td> <td>100.37</td> <td>(94.64,106.45)</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)</td> <td>32</td> <td>22147.267</td> <td>22711.337</td> <td>97.52</td> <td>(92.65,102.64)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Для ізоніазиду:</p> <table border="1"> <caption>Summary of Bioequivalence Parameters of Isoniazid</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">LS mean</th> <th rowspan="2">LSMR</th> <th rowspan="2">90% CI for LSMR</th> </tr> <tr> <th>Test</th> <th>Reference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>32</td> <td>4313.26</td> <td>4072.607</td> <td>105.91</td> <td>(91.95,121.99)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>32</td> <td>12523.484</td> <td>12455.977</td> <td>100.54</td> <td>(93.95,107.60)</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)</td> <td>32</td> <td>13538.792</td> <td>13425.275</td> <td>100.85</td> <td>(94.61,107.49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таким чином можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого та референтних лікарських засобів.</p>		N	LS mean		LSMR	90% CI for LSMR	Test	Reference	C_{max} (ng/mL)	32	2032.733	2109.767	96.35	(90.30,102.80)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	32	20317.786	20242.424	100.37	(94.64,106.45)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32	22147.267	22711.337	97.52	(92.65,102.64)		N	LS mean		LSMR	90% CI for LSMR	Test	Reference	C_{max} (ng/mL)	32	4313.26	4072.607	105.91	(91.95,121.99)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	32	12523.484	12455.977	100.54	(93.95,107.60)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32	13538.792	13425.275	100.85	(94.61,107.49)
	N			LS mean				LSMR	90% CI for LSMR																																												
		Test	Reference																																																		
C_{max} (ng/mL)	32	2032.733	2109.767	96.35	(90.30,102.80)																																																
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	32	20317.786	20242.424	100.37	(94.64,106.45)																																																
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32	22147.267	22711.337	97.52	(92.65,102.64)																																																
	N	LS mean		LSMR	90% CI for LSMR																																																
		Test	Reference																																																		
C_{max} (ng/mL)	32	4313.26	4072.607	105.91	(91.95,121.99)																																																
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	32	12523.484	12455.977	100.54	(93.95,107.60)																																																
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	32	13538.792	13425.275	100.85	(94.61,107.49)																																																
21. Результати безпеки	Протягом дослідження було зафіксовано 7 небажаних явищ після застосування як досліджуваного, так і референтного лікарського засобу. З огляду на отримані результати можна зробити висновок про подібну безпеку та переносимість заявленого та референтного лікарського засобу.																																																				
22. Висновок (заключення)	З огляду на отримані результати дослідження можна зробити висновок про біоеквівалентність а також про подібну безпеку та переносимість заявленого та референтних лікарських засобів.																																																				

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Пірська Ольга
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}