



Додаток 29  
до Порядку експертизи  
матеріалів/коштів для  
реєстрації лікарських засобів,  
які подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію),  
а також перевірки подачі/змін  
до реєстраційних матеріалів  
під час періоду реєстрації/сертифікації  
(Розділ IV, пункт 4

**ЗВІТ**  
**про доклінічне дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	<b>Лопінавір/ритонавір Маклеодс,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг/50 мг  <b>Лопінавір/ритонавір Маклеодс,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг/25 мг
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	o Так √ Ні o якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	

1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

4. Токсикологія:

1) однодозова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
б) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
--------------------------------------	--

Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» Пан Вілжей Бадекар 
----------------------	---

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 - реєстраційний номер)	Лопінавір 200 мг та Ритонавір 50 мг таблетки USP
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай- 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія;
4. Дослідження: V Так Ні якщо ні - обґрунтуйте	Но протоколу: BEQ-806-LR (F) -2011 Версія No.: 03 Дата: 05 квітня 2012 р
1) вид лікарського засобу, для якого планувалася реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, закодований номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Дослідження біоеквівалентності двох таблеток у вигляді однодозової фіксованої комбінації таблеток Лопінавіру та Ритонавіру 200 мг / 50 мг (кожна таблетка містить Лопінавір USP 200 мг та Ритонавір USP 50 мг) виробництва Macleods Pharmaceutical Ltd., Індія, у порівнянні з двома таблетками Kaletra® (Лопінавір / Ритонавір) 200 мг / 50 мг (кожна таблетка містить 200 мг Лопінавіру та 50 мг Ритонавіру), виготовлені для лабораторії Abbott, США, у здорових, дорослих добровольців натщесерце. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-806-LR (F) -2011
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період	Тривалість клінічної фази: 10 травня 2012 - 18 червня 2012

клінічного випробування	Тривалість біоаналітичної фази: 06 червня 2012 - 27 червня 2012 Тривалість статистичної фази: 16 липня 2012 – 17 липня 2012
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Індія
9. Кількість добровольців	очікувано: 72 (заплановано та зараховано) фактично: 63 (завершило)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	i) Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної біодоступності двох таблеток як однодозової комбінації фіксованої дози таблеток Лопінавіру та Ритонавіру 200 мг/50 мг (кожна таблетка містить Лопінавір USP 200 мг та Ритонавір USP 50 мг) виробництва Macleods Pharmaceuticals Ltd. , Індія з двома таблетками Kaletra® (Лопінавір / Ритонавір) по 200 мг / 50 мг (кожна таблетка містить 200 мг Лопінавіру та 50 мг Ритонавіру), виготовлених для лабораторії Abbott, США, у здорових, дорослих добровольців натщесерце. ii) Безпека: контроль безпеки та переносимості двох таблеток у вигляді однодозової комбінації фіксованої дози таблеток Лопінавіру та Ритонавіру 200 мг / 50 мг при застосуванні здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, приховане для аналітиків, рандомізоване, двократне, двопослідовне, двоперіодне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності на 72 здорових, дорослих добровольцях натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові пацієнти у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м <sup>2</sup> до 29,99 кг / м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) та з масою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність істотного захворювання, клінічно значущих лабораторних показників, відсутність клінічно значущої історії хвороби та нормальне фізичне обстеження під час скринінгу та дотримання критеріїв включення та виключення .
13. Тестовий препарат, спосіб введення, дозування	<b>Склад і лікарська форма випробуваного препарату:</b> Таблетки Лопінавіру та Ритонавіру 200 мг / 50 мг (кожна таблетка містить Лопінавір USP 200 мг та Ритонавір USP 50 мг) Спосіб прийому: Вживали перорально з 240 мл питної води. Доза: 2 таблетки
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	<b>Склад і лікарська форма еталонного препарату:</b> Калетра® (Лопінавір / Ритонавір) таблетки 200 мг / 50 мг (кожна таблетка містить 200 мг Лопінавіру та 50 мг Ритонавіру) Спосіб прийому: Вживали перорально з 240 мл питної води. Доза: 2 таблетки
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Оцінка ефективності	<b>Ефективність:</b> розрахований 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для лопінавіру та ритонавіру є підставою для надання висновку про біоеквівалентність лопінавіру та ритонавіру у препаратах R та T. Якщо довірчі інтервали повністю входять в діапазон 80,00% - 125,00% для логарифмічно перетворених $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ , тоді досліджувані лікарські засоби будуть вважатися біоеквівалентними.
17. Критерії оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Контроль безпеки та переносимості двох таблеток у вигляді однодозової комбінації фіксованої дози таблеток Лопінавіру та Ритонавіру 200 мг / 50 мг при застосуванні здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.
18. Статистичні	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ )



методи	лопінавіру та ритонавіру аналізуються за допомогою моделі ANOVA. Розраховано 90% -ний довірчий інтервал для співвідношення обох середніх значень (середні геометричні) $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ . Співвідношення середньої $AUC_{0-t}$ до середньої $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного препаратів виражається у відсотках, а перевірка потужності проводиться за допомогою SAS® версії 9.2.																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 43 років Раса - азіатський індійський чоловік																																																												
20. Результати ефективності	<p>90% довірчі інтервали в логарифмічно-перетворених параметрах для лопінавіру зведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="335 750 1396 1097"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Референтний ЛЗ (R)</th> <th>Випробуваний ЛЗ (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг / мл)</td> <td>7386.417</td> <td>7536.551</td> <td>98.01</td> <td>17.54</td> <td>100.00</td> <td>93.06 - 103.22</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг * год / мл)</td> <td>95807.130</td> <td>96089.593</td> <td>99.71</td> <td>21.35</td> <td>99.99</td> <td>93.63 - 106.17</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг * год / мл)</td> <td>103554.325</td> <td>104103.563</td> <td>99.47</td> <td>20.89</td> <td>99.99</td> <td>93.54 - 105.78</td> </tr> </tbody> </table> <p>90% довірчі інтервали в логарифмічно-перетворених параметрах для ритонавіру зведені нижче:</p> <p>Середнє геометричне, коефіцієнт, внутрішньо-суб'єктна варіабельність, потужність та 90% довірчий інтервал для Ритонавіру</p> <table border="1" data-bbox="335 1332 1396 1646"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Референтний ЛЗ (R)</th> <th>Випробуваний ЛЗ (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг / мл)</td> <td>553.768</td> <td>551.234</td> <td>100.46</td> <td>31.08</td> <td>98.11</td> <td>91.78 - 109.96</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг * год / мл)</td> <td>4643.818</td> <td>4651.419</td> <td>99.84</td> <td>24.68</td> <td>99.87</td> <td>92.87 - 107.33</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг * год / мл)</td> <td>4908.674</td> <td>4907.904</td> <td>100.02</td> <td>23.48</td> <td>99.94</td> <td>93.35 - 107.15</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)	Референтний ЛЗ (R)	Випробуваний ЛЗ (T)	$C_{max}$ (нг / мл)	7386.417	7536.551	98.01	17.54	100.00	93.06 - 103.22	$AUC_{0-t}$ (нг * год / мл)	95807.130	96089.593	99.71	21.35	99.99	93.63 - 106.17	$AUC_{0-\infty}$ (нг * год / мл)	103554.325	104103.563	99.47	20.89	99.99	93.54 - 105.78	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)	Референтний ЛЗ (R)	Випробуваний ЛЗ (T)	$C_{max}$ (нг / мл)	553.768	551.234	100.46	31.08	98.11	91.78 - 109.96	$AUC_{0-t}$ (нг * год / мл)	4643.818	4651.419	99.84	24.68	99.87	92.87 - 107.33	$AUC_{0-\infty}$ (нг * год / мл)	4908.674	4907.904	100.02	23.48	99.94	93.35 - 107.15
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)					Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																																																			
	Референтний ЛЗ (R)	Випробуваний ЛЗ (T)																																																											
$C_{max}$ (нг / мл)	7386.417	7536.551	98.01	17.54	100.00	93.06 - 103.22																																																							
$AUC_{0-t}$ (нг * год / мл)	95807.130	96089.593	99.71	21.35	99.99	93.63 - 106.17																																																							
$AUC_{0-\infty}$ (нг * год / мл)	103554.325	104103.563	99.47	20.89	99.99	93.54 - 105.78																																																							
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																																																							
	Референтний ЛЗ (R)	Випробуваний ЛЗ (T)																																																											
$C_{max}$ (нг / мл)	553.768	551.234	100.46	31.08	98.11	91.78 - 109.96																																																							
$AUC_{0-t}$ (нг * год / мл)	4643.818	4651.419	99.84	24.68	99.87	92.87 - 107.33																																																							
$AUC_{0-\infty}$ (нг * год / мл)	4908.674	4907.904	100.02	23.48	99.94	93.35 - 107.15																																																							
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Два пацієнти (пацієнти № 26 та 56) зазнали небажаних явищ протягом дослідження.</li> <li>• Після дослідження повідомлялося про небажані явища для дванадцяти пацієнтів (пацієнти № 04, 05, 10, 21, 25, 38, 41, 51, 55, 59, 61 та 71) .</li> </ul>																																																												
22. Висновок	90% довірчий інтервал для співвідношення (Випробуваний ЛЗ/ Референтний ЛЗ) для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для Лопінавіру та Ритонавіру знаходились у допустимих межах біоеквівалентності 80,00% - 125,00%. Таким чином, зроблено висновок, що випробуваний лікарський засіб , комбінація																																																												

