

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)

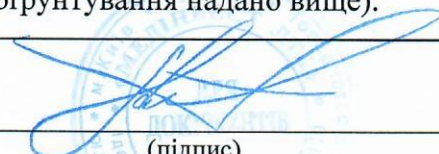
ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<p>Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol Hydrochloride Tablets)</p> <p>таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 мг/400 мг/275 мг</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</p>
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: <i>«Комбінація декількох діючих речовин в одній лікарській формі з терапевтичною метою є фіксованою комбінацією...» «Реєстраційне досьє на лікарський засіб з фіксованою комбінацією діючих речовин містить усю інформацію модулів 1 – 5 щодо цієї комбінації. Відсутність будь-яких даних щодо фіксованої комбінації належним чином обґрунтується та ця інформація надається в оглядах доклінічних та/або клінічних даних.»</i> Дана фіксована комбінація, містять діючі речовини, що входять до складу окремих зареєстрованих лікарських засобів, що вже комбінувалися з терапевтичною метою (для лікування туберкульозу), відповідно до рекомендацій ВООЗ тому результати нових доклінічних досліджень або нових клінічних випробувань, пов'язаних з цією комбінацією не надаються. 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 ембріональний розвиток	Власні доклінічні дослідження не проводились
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
6) 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)	<p>Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol Hydrochloride Tablets)</p> <p>таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 мг/400 мг/275 мг</p>
2. Заявник	Люпін Лімітед/ Lupin Limited
3. Виробник	Люпін Лімітед/ Lupin Limited
4. Проведені дослідження:	<p>Проведені х так* ні якщо ні, обґрунтувати <i>*проводились порівняльні дослідження біоеквівалентності.</i></p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Номер дослідження: 650-17</p> <p>Назва дослідження: An Open Label, Balanced, Randomized, Single Dose, Two-Treatment, Two-Sequence, Two-Period Crossover Bioequivalence Study Comparing Akurit 4* (Rifampin 150 mg, Isoniazid 75 mg, Pyrazinamide 400 mg and Ethambutol Hydrochloride 275 mg) Tablets (1 x 04 Tablets) of Lupin Limited, India with Reference Product as separate formulations of Rifamate® (Rifampin 300 mg and Isoniazid 150 mg) Capsules (1 x 02 Capsules) of Sanofi Aventis, USA, Pyrafat® (Pyrazinamide 500 mg) Tablets (1 x 03 Tablets) of Riemser Arzneimittel AG, Germany, Myambutol® (Ethambutol Hydrochloride 400 mg) Tablets (1 x 03 Tablets) of Riemser Arzneimittel, Germany, in Healthy, Adult, Human Male Subjects Under Fasting Conditions/</p> <p>Відкрите, балансоване, рандомізоване, однодозове з подвійним режимом лікування, подвійно-последовне, двохперіодне, перехресне дослідження Біоеквівалентності препарату Акурит 4* Рифампіцин 150 мг, Ізоніазид 75 мг, Піразинамід 400 мг та Етамбутолу</p>

	<p>Гідрохлорид 275 мг Таблетки) (1 x 04 таблетки) компанії Люпін Лімітед, Індія з референтними лікарськими засобами Rifamate® (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) капсули (1 x 02 капсули) компанії Sanofi Aventis, США, Pyrafat® (Піразинамід 500 мг) таблетки (1 x 03 Tablets) Riemsler Arzneimittel AG, Німеччина, Myambutol® (Етамбутолу гідрохлорид 400 мг) Таблетки (1 x 03 таблетки) Riemsler Arzneimittel, Німеччина, у здорових дорослих чоловіків в умовах натще.</p> <p>*реєструється в Україні під торгівельною назвою <i>Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки</i></p>
6. Фаза клінічного випробування	не застосовно
7. Період проведення клінічного випробування	7.10.2017-17.10.2017
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 Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки, Люпін Лімітед, Індія та референтних лікарських засобів Rifamate® (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) капсули (1 x 02 капсули) компанії Sanofi Aventis, США, Pyrafat® (Піразинамід 500 мг) таблетки (1 x 03 Tablets) Riemsler Arzneimittel AG, Німеччина, Myambutol® (Етамбутолу гідрохлорид 400 мг) Таблетки (1 x 03 таблетки) Riemsler Arzneimittel, Німеччина у здорових дорослих добровольців в умовах натще.</p> <p>Вторинні цілі клінічного випробування: Оцінка безпеки та переносимості разової дози препарату Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки, 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 25,0 кг/м² з масою тіла не менше 50 кг; 3. Відсутність серйозних захворювань; 4. Суб'єкти, що зрозуміли та підписали інформовану згоду щодо участі в дослідженні. 5. Клінічно прийнятний діапазон показників ЕКГ (12 відведень);

	6. Рентгенологічне дослідження не показало відхилень.																																																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рифампіцин, Ізоніазид, Піразинамід та Етамбутолу Гідрохлорид Таблетки, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг/75 мг/400 мг/275 мг Люпін Лімітед, Індія. Спосіб застосування: перорально.																																																								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1. Rifamate® (Рифампін 300 мг та Ізоніазид 150 мг) капсули компанії Sanofi Aventis, США, 2. Pyrafat® (Піразинамід 500 мг) таблетки, Riemser Arzneimittel AG, Німеччина, 3. Myambutol® (Етамбутолу гідрохлорид 400 мг) Таблетк, Riemser Arzneimittel, Німеччина																																																								
15. Супутня терапія	Відсутня.																																																								
16. Критерії оцінки ефективності	Порівняльна оцінка біодоступності за первинними фармакокінетичними показниками: AUC_{0-t} , C_{max} , а саме визначення 90 % довірчого інтервалу.																																																								
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 phoenix WinNonlin Software version 6.3.																																																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча Вік: 18-45 років Раса: азіати																																																								
20. Результати ефективності	90 % довірчий інтервал фармакокінетичних показників AUC_{0-t} and C_{max} , знаходився в межах критерію прийнятності (80 % -125 %): 1. Для рифампіцину: <table border="1" data-bbox="635 1339 1471 1563"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameter</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Geometric Least square Means</th> <th rowspan="2">T/R Ratio (%)</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval</th> <th rowspan="2">ISCV (%)</th> </tr> <tr> <th>Test (T)</th> <th>Reference (R)</th> <th>LCL</th> <th>UCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</td> <td>32</td> <td>9.650</td> <td>11.134</td> <td>86.67</td> <td>81.30</td> <td>92.40</td> <td>15.14</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}$)</td> <td>32</td> <td>69.638</td> <td>78.773</td> <td>88.40</td> <td>84.82</td> <td>92.14</td> <td>9.75</td> </tr> </tbody> </table> N-Number of Observations. 2. Для ізоніазиду: <u>Geometric Least Squares Mean, Ratios, 90% Confidence Interval and ISCV for Isoniazid</u> <table border="1" data-bbox="635 1751 1471 1966"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameter</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Geometric Least Square Means</th> <th rowspan="2">T/R Ratio (%)</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval</th> <th rowspan="2">ISCV (%)</th> </tr> <tr> <th>Test (T)</th> <th>Reference (R)</th> <th>LCL</th> <th>UCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>32</td> <td>7176.269</td> <td>7340.068</td> <td>97.77</td> <td>83.32</td> <td>114.72</td> <td>38.98</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}$)</td> <td>32</td> <td>29825.952</td> <td>29631.798</td> <td>100.66</td> <td>95.60</td> <td>105.98</td> <td>12.16</td> </tr> </tbody> </table> N-Number of Observations.	PK Parameter	N	Geometric Least square Means		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)	Test (T)	Reference (R)	LCL	UCL	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	32	9.650	11.134	86.67	81.30	92.40	15.14	AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}$)	32	69.638	78.773	88.40	84.82	92.14	9.75	PK Parameter	N	Geometric Least Square Means		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)	Test (T)	Reference (R)	LCL	UCL	C_{max} (ng/mL)	32	7176.269	7340.068	97.77	83.32	114.72	38.98	AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}$)	32	29825.952	29631.798	100.66	95.60	105.98	12.16
PK Parameter	N			Geometric Least square Means			T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)																																															
		Test (T)	Reference (R)	LCL	UCL																																																				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	32	9.650	11.134	86.67	81.30	92.40	15.14																																																		
AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}$)	32	69.638	78.773	88.40	84.82	92.14	9.75																																																		
PK Parameter	N	Geometric Least Square Means		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)																																																		
		Test (T)	Reference (R)		LCL	UCL																																																			
C_{max} (ng/mL)	32	7176.269	7340.068	97.77	83.32	114.72	38.98																																																		
AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}$)	32	29825.952	29631.798	100.66	95.60	105.98	12.16																																																		

3. Для піразинаміду:

PK Parameter	N	Geometric Least Square Means		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)
		Test (T)	Reference (R)		LCL	UCL	
C _{max} (ng/mL)	32	39900.284	42469.228	93.95	88.71	99.50	13.55
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	32	568877.45	547763.66	103.87	99.94	107.96	9.10

N-Number of Observations.

4. Для етамбутолу:

Geometric Least Squares Mean, Ratios, 90% Confidence Interval and ISCV for Ethambutol

PK Parameter	N	Geometric Least Square Means		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval		ISCV (%)
		Test (T)	Reference (R)		LCL	UCL	
C _{max} (ng/mL)	32	3597.292	3478.690	103.41	94.46	113.21	21.53
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	32	19156.294	18906.534	101.32	95.36	107.66	14.34

N-Number of Observations.

Таким чином можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого та референтних лікарських засобів.

21. Результати безпеки

Протягом дослідження не було зафіксовано небажаних явищ після застосування як досліджуваного, так і референтних лікарських засобів. 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}