

English

WHO Public Assessment Report (WHOPAR) – Part 6

Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg Tablets (Macleods Pharmaceuticals Ltd), HA574

1. Introduction

Lopinavir and Ritonavir 200 mg/50 mg Tablets is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults and children weighing 14 kg or more.

Lopinavir and Ritonavir 200 mg/50 mg Tablets should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

2. Assessment of Quality

The assessment was done in accordance with the requirements of *WHO's Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part.*

Active pharmaceutical Ingredients (APIs)

Lopinavir

Lopinavir has four chiral centres and is known to exhibit polymorphism. The manufacture of lopinavir entails several steps and is stereo-selectively producing the desired stereoisomer and the 'type-I highly hydrated crystal form'. The API produced is soluble in organic solvents like methanol, ethanol, dichloromethane and DMF, but practically insoluble in water and in aqueous buffers across the physiological pH range. It is slightly hygroscopic.

The API specifications include tests for description, solubility, identification (IR,

Latvian

PVO publiskais novērtējuma ziņojums (PVOPNZ) – 6. daļa

Lopinavīra/ritonavīra 200 mg/50 mg tabletes (Macleods Pharmaceuticals Ltd), HA574

1. Ievads

Lopinavīra un ritonavīra 200 mg/50 mg tabletes ir paredzētas lietošanai kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 14 kg.

Lopinavīra un ritonavīra 200 mg/50 mg tablešu lietošana ir jāuzsāk veselības aprūpes sniedzējam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

2. Kvalitātes izvērtējums

Šis izvērtējums ir veikts saskaņā ar prasībām, kas noteiktas *PVO vadlīnijās par vairākavotu (patentbrīvā) galīgā farmaceitiskā produkta dokumentācijas iesniegšanu PVO Zāļu pirmskvalifikācijas programmai: kvalitātes daļa.*

Aktīvās vielas

Lopinavīrs

Lopinavīram ir četri hirālie centri, un ir zināms, ka tam piemīt polimorfisms. Lopinavīra ražošanas procesu veido vairāki posmi, un tas ir stereoselektīvs – tiek iegūts vēlamais stereoizomērs un "1. tipa īpaši hidratētā kristāliskā forma". Iegūtā aktīvā viela ir šķīstoša organiskos šķīdinātājos – metanols, etanols, dihlormetāns un dimetilformamīds, bet ir praktiski nešķīstoša ūdenī un ūdens buferšķīdumos fizioloģiskajai videi raksturīgo pH vērtību diapazonā. Viela ir vāji higroskopiska.

Aktīvās vielas specifiskā ietver pārbaudes, kas izvērtē aprakstu, šķīdību, identificēšanu (IR, HPLC), mitruma

HPLC), water content, residue on ignition, heavy metals, organic impurities (HPLC), assay (HPLC), crystal form (XRPD), specific optical rotation and residual solvents.

Stability testing was conducted according to the requirements of WHO. The proposed re-test period is justified based on the stability results when the API is stored in the original packaging.

Ritonavir

Ritonavir is described in the Ph.Int, Ph.Eur. and USP. The API has four chiral centres, is practically insoluble in water and is known to exhibit polymorphism, with various crystal forms. The manufacture of ritonavir entails several steps and stereo-selectively produces the desired stereoisomer. Polymorphic form I, characterised by the XRPD pattern, is consistently produced.

The API specifications are pharmacopoeial based and include tests for description, solubility, identification (IR, HPLC), heavy metals, water, residue on ignition, organic impurities (HPLC), assay (HPLC), crystal form (XRPD), specific optical rotation and residual solvents.

Stability testing was conducted according to the requirements of WHO. The proposed re-test period is justified based on the stability results when the API is stored in the original packaging.

Other ingredients

Other ingredients used in the core tablet formulation include copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, anhydrous dibasic calcium phosphate and sodium stearyl fumarate. The commercially sourced proprietary film-

daudzumu, atliekvielu daudzumu pēc sadedzināšanas, smago metālu, organisko vielu piejaukumu (HPLC) klātbūtni, precīzo analīzi (HPLC), kristālisko formu (XRPD), specifisko optisko rotāciju un šķīdinātāju atliekvielu klātbūtni.

Stabilitātes pārbaudes tika veiktas saskaņā ar PVO prasībām. Ieteiktais atkārtoto pārbažu periods ir pamatots ar stabilitātes rezultātiem, kas iegūti, aktīvo vielu glabājot oriģinālajā iepakojumā.

Ritonavīrs

Ritonavīrs ir aprakstīts Starptautiskajā farmakopejā (*Ph.Int*), Eiropas farmakopejā (*Ph.Eur.*) un ASV farmakopejā (*USP*). Aktīvajai vielai ir četri hirālie centri, tā ir praktiski nešķīstoša ūdenī, un ir zināms, ka tai piemīt polimorfisms ar vairākām kristāliskām formām. Ritonavīra ražošanas process ietver vairākus posmus, un tas ir stereoselektīvs – tiek iegūts vēlamais stereozomērs. Ražošanā tiek konsekventi iegūta polimorfa 1. forma, ko raksturo ar XRPD analīzes attēlu.

Aktīvās vielas specifiskācija ir noteiktas farmakopejā un ietver pārbaudes, kas izvērtē aprakstu, šķīdību, identificēšanu (IR, HPLC), smago metālu klātbūtni, mitrumu, atliekvielu daudzumu pēc sadedzināšanas, organisko vielu piejaukumu (HPLC), precīzo analīzi (HPLC), kristālisko formu (XRPD), specifisko optisko rotāciju un šķīdinātāju atliekvielas.

Stabilitātes pārbaudes tika veiktas saskaņā ar PVO prasībām. Ieteiktais atkārtoto pārbažu periods ir pamatots ar stabilitātes rezultātiem, kas iegūti, aktīvo vielu glabājot oriģinālajā iepakojumā.

Citas sastāvdaļas

Citas sastāvdaļas, kas izmantotas tabletes kodola veidošanā, ir kopovidons, sorbitāna monolaurāts, koloīdais silīcija dioksīds, bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts un nātrija stearilfumarāts. Tirgū iegādātais patentētais apvalka maisījums satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu,

coating mixture contains polyvinyl alcohol-part hydrolysed, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc and iron oxide yellow. TSE / BSE free certificates have been provided for the excipients.

polietilēnglikolu, talku un dzelteni dzelzs oksīdu. Par palīgvielām ir iesniegts sertifikāts, kas apliecina, ka vielas ir brīvas no transmisīvās sūkļveida encefalopātijas/govju sūkļveida encefalopātijas (TSE/GSE) izraisītājiem.