

Annex 29

to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about

Introduction of Changes to the Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (clause 4, section IV)

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	ACRIPTEGA FILM COATED TABLETS 50/300/300 MG
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with a fixed combination according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
2) Trials conducted	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
<p>The applicant conducted a GLP-compliant genotoxicity screen (Ames assay, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> chromosomal aberration assays) and a single species general toxicity study to support qualification of the tenofovir disoproxil fumarate related impurities including the mixed dimer (NMT = 0.75%) and mono POC dimer (NMT = 0.75%) and mixed dimer impurity (NMT 0.75%), which may potentially be present in the applicant's Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Dolutegravir fixed-dose (300/300/50 mg) combination tablets above ICH limits. A summary of the results is provided in section: toxicity of impurities.</p> <p>No other nonclinical studies were conducted for this submission.</p> <p>The product in this application is essentially similar to the existing licensed products namely with EPIVIR® Tablets, 300 mg of Manufactured by GlaxoSmithKline for ViiV Healthcare, VIREAD® Tablets, 300 mg of Manufactured by Gilead Sciences, Inc and TIVICAY® Tablets, 50 mg of Manufactured by GlaxoSmithKline for ViiV Healthcare.</p> <p>Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 50 mg/300 mg/300 mg is tentatively approved by US FDA on 08/02/2017 as new drug application (NDA) number 209670 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/209670Orig1s000TAltr.pdf). Dolutegravir (Sodium)/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate 50 mg/300 mg/300 mg Tablets [HA688] manufactured at Mylan Laboratories Limited, Madhya Pradesh, India was included in the WHO list of prequalified products for the treatment of HIV/AIDS on 18 December 2018 (https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/HA688part1v01.pdf).</p> <p>As this is a fixed dose combination submission, data for pharmacology and toxicology has been obtained from literature searches of the internet as well as the US National Library of Medicine database (MEDLINE/TOXLINE) back to 1965. Dolutegravir (CAS# 1051375-16-6 and 1172581-47-3), Lamivudine (CAS# 134678-17-4), tenofovir</p>	



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

disoproxil fumarate (CAS# 202138-50-9) and tenofovir (CAS# 147127-20-6) common synonyms for these were used in the conduction of these searches. As these data were considered adequate to support regulatory approval, they are therefore considered acceptable to support the safety of the applicant's Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Dolutegravir film coated tablets.

2. Pharmacology:	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted.
1) primary pharmacodynamics	Not Applicable
2) secondary pharmacodynamics	Not Applicable
3) safety pharmacology	Not Applicable
4) pharmacodynamic interactions	Not Applicable
3. Pharmacokinetics:	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted.
1) analytical procedures and reports on their validation	Not Applicable
2) absorption	Not Applicable
3) distribution	Not Applicable
4) metabolism	Not Applicable
5) excretion	Not Applicable
6) pharmacokinetic interactions (nonclinical)	Not Applicable
7) other pharmacokinetic studies	Not Applicable



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС

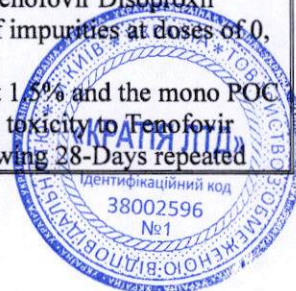
4. Toxicology:	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted. Only studies conducted to support qualification of impurities in tenofovir disoproxil fumarate are summarized in this section.
1) Single dose toxicity	Not Applicable
2) Repeated dose toxicity	Not Applicable
3) Genotoxicity: in vitro and in vivo	Not Applicable
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	Not Applicable
4) Carcinogenicity:	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted
long-term studies	Not Applicable
short-term studies or mid- term studies	Not Applicable
additional studies	Not Applicable
5) Reproductive and developmental toxicity:	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted
effects on fertility and early embryonic development	Not Applicable

embryotoxicity	Not Applicable
prenatal and postnatal toxicity	Not Applicable
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	Not Applicable
6) local tolerance	Not Applicable
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	Not Applicable
immunotoxicity	Not Applicable



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

study of the mechanisms of action	Not Applicable
drug dependence	Not Applicable
toxicity of metabolites	Not Applicable
toxicity of impurities	<p>Tenofovir disoproxil fumarate impurity qualification studies by Sponsor</p> <p>GLP-compliant in vitro bacterial reverse mutation and in vitro chromosomal aberration assays were performed with the tenofovir disoproxil dimer (Studies # G10210, # G10213, # TOX-088-001), mixed dimer (Studies # G10211, # G10214), and mono POC dimer (Studies # G10212, # G10215) impurities, each in isolation. In addition, an additional test in human peripheral blood lymphocytes (Study # TOX-088-002) was performed. Due to the positive results of two previous assays, a definitive in vivo mouse micronucleus assay was conducted (Study # TOX-088-003).</p> <p>Results from the reverse bacterial mutagenicity assays clearly demonstrated that the related compound impurities of tenofovir disoproxil were not mutagenic in various strains of Salmonella typhimurium and Escherichia coli up to and including the highest concentration tested (500 µg/plate) with and without metabolic activation. The tenofovir disoproxil dimer impurity, but not the mixed or mono POC dimer impurity, was found to be clastogenic in an in vitro chromosomal aberration assay in Chinese hamster ovary cells across the various study conditions. The results of the additional in vitro assay in human peripheral blood lymphocytes (Study # TOX-088-002) were again positive for in vitro genotoxicity with statistically significant and dose-dependent increases in structural aberrations observed in all treatment groups with or without S9.</p> <p>Results from the in vivo CD-1 mouse micronucleus assay (Study # TOX-088-003) for the assessment of clastogenic activity and/or disruption of the mitotic apparatus in bone marrow were negative for the induction of micronucleated polychromatic erythrocytes at dose levels up to 346 mg/kg. There was no statistically significant increase in the incidence of micronucleated PCEs (chromosome aberration) observed in the mixed dimer impurity treated groups relative to the vehicle control group with appropriate positive control responses.</p> <p>General Toxicity</p> <p>The toxicity of Tenofovir Disoproxil Maleate and Tenofovir Disoproxil Fumarate in the presence and absence of impurities was evaluated subsequent to daily oral (gavage) administration to Sprague-Dawley rats (10/sex/group) for 28 days (Study # G10294). Tenofovir Disoproxil Maleate and Tenofovir Disoproxil Fumarate spiked with the tenofovir disoproxil dimer and mixed dimer impurities to 1.5% each and mono POC dimer impurity to 2% were compared at doses of 0, 30, 100 or 300 mg/kg/day. Additional sets of animals (6/sex/group) were administered Tenofovir Disoproxil Maleate and Tenofovir Disoproxil Fumarate in the absence of impurities at doses of 0, 30, or 300 mg/kg/day. The tenofovir disoproxil dimer and mixed dimer impurities at 1.5% and the mono POC dimer impurity at 2% were not shown to cause any additional toxicity to Tenofovir Disoproxil Maleate and Tenofovir Disoproxil Fumarate following 28-Days repeated</p>



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС

	oral administration to Sprague-Dawley rats under the test conditions and doses employed
other	Data are not provided, as own preclinical studies were not conducted.
5. Conclusions on non-clinical study	The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicological profile of dolutegravir, tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine have been sufficiently well characterised by standard methodological approaches and the available studies identified from the literature indicate a strong risk/benefit profile for its intended clinical use. On the basis of the demonstrated absence of genotoxic potential in well conducted <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> genotoxicity studies and the lack of additional toxicity following 28 days of repeated oral administration to Sprague-Dawley rats, the mixed dimer impurities (NMT = 1.5%) and mono POC dimer impurity (NMT = 2%) are considered qualified at the proposed limits and therefore are not considered to adversely affect the safety and efficacy profile of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Dolutegravir fixed-dose combination tablets.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

See Electronic Signature Manifest
(signature)

John Risvanis
(full name)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

Document Name : Nonclinical Overview - 002806396

Title : Annex 29 Acryptega_Ukraine_2022

Version : 1.0, CURRENT

Status : Approved

Electronic Signature

User	Date (EST)	Justification
John Risvanis	03-Nov-2022 09:47:03	Author



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС *h*

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):	АКРИПТЕГА таблетки, вкриті плівковою оболонкою 50/300/300 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно з пунктом 1 (підпункт 1.5) розділу III Порядку, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.07.2015 № 460.
<p>2) проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Заявник провів скринінг генотоксичності відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP) (тест Еймса, аналіз хромосомних аберацій <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>) та дослідження загальної токсичності одного виду для підтвердження кваліфікації домішок, пов'язаних з тенофовіру дизопроксилу фумарату, включаючи змішаний димер (NMT = 0,75%), димер моно РОС (NMT = 0,75%) та домішку змішаного димеру (NMT 0,75%), які потенційно можуть бути присутніми в комбінованих таблетках ламівудину/тенофовіру дизопроксилу фумарату/долутегравіру з фіксованою дозою (300/300/50 мг) заявника, що перевищують допустимі межі Міжнародної ради з гармонізації (ICH). Підсумок результатів наведено в розділі: токсичність домішок.</p> <p>Жодних інших неклінічних досліджень для цієї заявки не проводилося.</p> <p>Продукт у цій заявці по суті є аналогом існуючих ліцензійних продуктів, а саме: ЕПІВІР® таблетки по 300 мг виробництва ГлаксоСмітКлайн для ViiV Healthcare, ВІРЕАД®, таблетки по 300 мг виробництва Гілеад Сайєнсиз Інк. та ТІВІКАЙ®, таблетки по 50 мг виробництва ГлаксоСмітКлайн для ViiV Healthcare.</p> <p>08.02.2017 долутегравір, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат таблетки 50 мг/300 мг/300 мг були попередньо схвалені FDA США як заявка на новий лікарський засіб (NDA) під номером 209670 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/209670Orig1s000.pdf)</p> <p>Долутегравір (натрій)/ламівудин/тенофовіру дизопроксилу фумарат 50 мг/300 мг/300 мг таблетки [HA688], виготовлені в Майлан Лабораторіз Лімітед, Мадх'я-Прадеш, Індія, були включені ВООЗ до списку попередньо кваліфікованих продуктів для лікування ВІВ/СНІДу у 18 Грудні 2018 р. (https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/HA688part1v01.pdf).</p>	

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

Оскільки це заявка на комбінацію з фіксованою дозою, дані з фармакології та токсикології були отримані з літературних джерел в інтернеті, а також з бази даних Національної медичної бібліотеки США (MEDLINE/TOXLINE), починаючи з 1965 року. Долутегравір (CAS# 1051375-16-6 та 1172581-47-3), ламівудин (CAS# 134678-17-4), тенофовіру дизопроксилу фумарат (CAS# 202138-50-9) та тенофовір (CAS# 147127-20-6) та їх поширені синоніми були використані при проведенні цих пошуків. Оскільки ці дані були визнані достатніми для регуляторного затвердження, вони вважаються прийнятними для підтвердження безпеки таблеток Ламівудину/Тенофовіру дизопроксилу фумарату/Долутегравіру, вкритих плівковою оболонкою, заявника.

2. Фармакологія:	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися.
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися. У цьому розділі підсумовано лише дослідження, проведені для підтвердження кваліфікації домішок у тенофовіру дизопроксилу фумарату.



ФЕВРЕНЬ 2017
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
 КІНДУРІС Н. В. h

1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н В. h

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	<p>Дослідження кваліфікації домішок тенофовіру дизопроксилу фумарату, проведені Спонсором</p> <p>Згідно з вимогами GLP щодо аналізу зворотних бактеріальних мутацій <i>in vitro</i> та хромосомних аберацій <i>in vitro</i>, були проведені з домішками димеру тенофовіру дизопроксилу (дослідження № G10210, № G10213, № TOX-088-001), змішаного димеру (дослідження № G10211, № G10214) та моно димеру РОС (дослідження № G10212, № G10215), кожна окремо. Крім того, було проведено додатковий тест на лімфоцитах периферичної крові людини (дослідження № TOX-088-002). Завдяки позитивним результатам двох попередніх аналізів, було проведено остаточний аналіз мікроядер мишей <i>in vivo</i> (дослідження № TOX-088-003).</p> <p>Результати аналізу зворотної бактеріальної мутагенності чітко продемонстрували, що домішки споріднених сполук тенофовіру дизопроксилу не були мутагенними для різних штамів <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Escherichia coli</i> включаючи найвищу випробувану концентрацію (500 мкг/plate) з метаболічною активацією та без неї. Домішка димеру тенофовіру дизопроксилу, але не домішка змішаного або моно димеру РОС, виявилася кластогенною в аналізі хромосомних аберацій <i>in vitro</i> в клітинах яєчників китайських хом'яків за різних умов дослідження. Результати додаткового аналізу <i>in vitro</i> на лімфоцитах периферичної крові людини (дослідження № TOX-088-002) були знову позитивними щодо генотоксичності <i>in vitro</i> зі статистично значущим і дозозалежним збільшенням структурних аберацій, що спостерігалось в усіх групах лікування з S9 або без нього.</p> <p>Результати аналізу мікроядер <i>in vivo</i> СД-1 миші (дослідження № TOX-088-003) для оцінки кластогенної активності та/або порушення роботи мітотичного апарату в кістковому мозку були негативними для індукції мікроядерних поліхроматичних еритроцитів при рівнях дози до 346 мг/кг. Не спостерігалось статистично значущого збільшення частоти мікроядерних РСЕс (аберації хромосом), що спостерігалися у групах, які</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ

Кіндуріс Н.В.

	<p>отримували змішані димерні домішки, порівняно з контрольною групою носія з відповідними позитивними контрольними відповідями.</p> <p><i>Загальна токсичність.</i> Токсичність тенофовіру дизопроксилу малеату та тенофовіру дизопроксилу фумарату в присутності та відсутності домішок оцінювали після щоденного перорального (зондового) введення щурам лінії Спрег-Доулі (10/стать/група) протягом 28 днів (дослідження № G10294). Тенофовіру дизопроксилу малеат та тенофовіру дизопроксилу фумарат з домішками димеру тенофовіру дизопроксилу та змішаного димеру до 1,5% кожен та домішкою димеру моно РОС до 2% порівнювали у дозах 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу. Додатковим групам тварин (6/стать/група) вводили тенофовіру дизопроксилу малеат та тенофовіру дизопроксилу фумарат за відсутності домішок у дозах 0, 30 або 300 мг/кг/добу.</p> <p>Домішки димеру тенофовіру дизопроксилу та змішаного димеру в концентрації 1,5%, а також домішка димеру моно РОС в концентрації 2% не спричиняють додаткової токсичності тенофовіру дизопроксилу малеату та тенофовіру дизопроксилу фумарату після 28-денного багаторазового перорального введення щурам лінії Спрег-Доулі в умовах випробування та дозах, що застосовувалися.</p>
інше	Дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводилися.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фармакодинаміка, фармакокінетика та токсикологічний профіль долутегравіру, тенофовіру дизопроксилу фумарату та ламівудину були достатньо добре охарактеризовані за допомогою стандартних методологічних підходів, а наявні дослідження, ідентифіковані в літературі, вказують на сильне співвідношення ризик/користь для їх клінічного застосування за призначенням. На основі продемонстрованої відсутності генотоксичного потенціалу в добре проведених дослідженнях генотоксичності <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> та відсутності додаткової токсичності після 28 днів повторного перорального введення щурам лінії Спрег-Доулі, домішки змішаного димеру (NMT = 1.5%) та домішка димеру моно РОС (NMT = 2%) вважаються кваліфікованими у запропонованих межах і тому не вважаються такими, що негативно впливають на профіль безпеки та ефективності комбінованих таблеток Ламівудину/Тенофовіру дизопроксилу фумарату/Долутегравіру з фіксованою дозою.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Дивіться Маніфест електронного підпису

(підпис)

Джон Різваніс

(П. І. Б.)

*представник Заявника
Бурцева Т.Ю.*

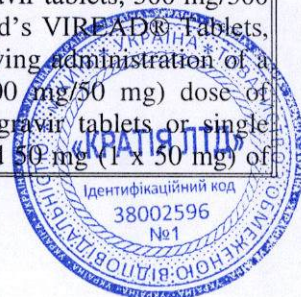


ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration) and
Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the Registration
Documents during the Validity Period of
Registration Certificate (clause 4, section
IV)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ACRIPTEGA FILM COATED TABLETS 50/300/300 MG
2. Applicant	Mylan Laboratories Limited, India
3. Manufacturer	Mylan Laboratories Limited, India
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with a fixed combination according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Single-Dose Fasting Bioequivalence Study of Lamivudine, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Dolutegravir Tablets (300 mg/300 mg/50 mg; Mylan) versus EPIVIR® Tablets (300 mg; ViiV), VIREAD® Tablets (300 mg; Gilead) and TIVICAY® Tablets (50 mg; ViiV) in Healthy Adult Volunteers. Study Code: LTDD-16030
6. Clinical trial phase	Phase I, Bioequivalence studies
7. Period of the clinical trial	from 08-Aug-2016 till 28-Sep-2016. Including Analytical part.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	planned: Thirty-six (36) subjects actual: Thirty-one (31) subjects completed the study
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to investigate the bioequivalence of Mylan's lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets, 300 mg/300 mg/50 mg to ViiV's EPIVIR® Tablets, 300 mg, Gilead's VIREAD® Tablets, 300 mg and ViiV's TIVICAY® Tablets, 50 mg following administration of a single, oral 300 mg/300 mg/50 mg (1 x 300 mg/300 mg/50 mg) dose of lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets or single- doses 300 mg (1 x 300 mg), 300 mg (1 x 300 mg) and 50 mg (1 x 50 mg) of



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІСЬ

	EPIVIR® Tablets, VIREAD® Tablets and TIVICAY® Tablets, respectively, administered under fasting conditions.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, single dose, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to investigate the bioequivalence of Mylan's lamivudine tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets, 300 mg/300 mg/50 mg to ViiV's EPIVIR® Tablets, 300 mg, Gilead's VIREAD® Tablets, 300 mg and ViiV's TIVICAY® Tablets, 50 mg following administration of a single, oral 300 mg/300 mg/50 mg (1 x 300 mg/300 mg/50 mg) dose of lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets or single doses 300 mg (1 x 300 mg), 300 mg (1 x 300 mg) and 50 mg (1 x 50 mg) of EPIVIR® Tablets, VIREAD® Tablets and TIVICAY® Tablets, respectively, administered under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	Healthy, non-tobacco/nicotine using, male and/or non-pregnant, non-lactating female volunteers 18-55 years old (inclusive), weighing at least 50 kg (110 lbs) for men and at least 48 kg (106 lbs) for females, with a Body Mass Index (BMI) less than or equal to 30 kg/m ² but greater than or equal to 19 kg/m ² , who were judged to be healthy on the basis of a pre-study physical examination and clinical laboratory tests.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Subjects were dosed individually at two-minute intervals. Drug administration was assisted with 240 mL of ambient temperature water. Immediately after dose administration, each subject's oral cavity and hands were checked to confirm medication and fluid consumption. Strength: Lamivudine, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Dolutegravir Tablets, 300 mg/300 mg/50 mg
14. Comparator, dose, method of administration, strength	EPIVIR® Tablets, 300 mg, VIREAD® Tablets, 300 mg TIVICAY® Tablets, 50 mg. Oral Administration
15. Concomitant therapy	One subject was treated with Aleve (naproxen) 220 mg, orally for Abdominal pain. Details mentioned in the below table.
16. Efficacy evaluation criteria	Criteria for Bioequivalence Evaluation: Assessment of bioequivalence will conform to the Regulatory requirements set forth by the region of submission. The 90% confidence interval for the LSM means ratio of CPEAK, AUCL, and AUCINF for the test and reference products should be between 80.00% and 125.00% for the natural log-transformed data for lamivudine, tenofovir and dolutegravir.
17. Safety evaluation criteria	Subjects were routinely queried in regard to the presence or absence of adverse events using open ended questions. Subjects were queried after dosing and at least every 8 to 12 hours during confinement to the clinic. A 12-lead ECG was recorded during the screening visit and at the study exit. All subjects were required to complete a post-study evaluation including physical examination, vital signs, 12-lead ECG, and laboratory evaluation within two weeks after last scheduled blood sample collection.
18. Statistical methods	Statistical analyses was performed on the pharmacokinetic parameters using the General Linear Models Procedure (PROC GLM) of SAS Software (SAS

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНДУРІС

Institute, Cary, NC). The model tests for treatment effects in the parameter means at an alpha level of 0.05. The parameters: TPEAK, KEL and HALFLIFE were analyzed statistically using the non-transformed data. The natural log transformed parameters: LNAUCL, LNAUCINF and LNCPEAK were also analyzed. Tests were performed to analyze for statistically significant differences in the pharmacokinetic parameters and to determine the test to reference ratios of the pharmacokinetic parameters using Least Squares Means. Ninety (90%) percent confidence intervals were constructed using the two one-sided tests procedure to assess average bioequivalence between the test and reference products.

Assessment of bioequivalence will conform to the Regulatory requirements set forth by the region of submission. In general, the primary pharmacokinetic variables for assessment of bioequivalence are CPEAK and AUC. The 90% geometric confidence intervals of the ratio (T/R) of least-squares means from the ANOVA of the natural log transformed AUCINF, AUCL and CPEAK should be within 80.00% to 125.00%.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

Thirty-six (36) non-tobacco using, healthy males and females were dosed in the study and The Study population contains Black, White Hispanic/Latino and Asians with mean age of 36 years, Range: 21-54, Mean height of 166.6, range between 145.2-186.7 and Mean Weight 69.6, range between 48.9-98.3.

20. Efficacy results

Lamivudine n = 31				
Parameter	Arithmetic Mean (%CV) A = Mylan	Arithmetic Mean (%CV) B = EPIVIR®	LSMEANS Ratio (A/B)*	90% Confidence Interval**
AUCL (ng•hr/mL)	11106 (22.52)	11772 (22.79)	0.94	89.30% – 99.29%
AUCINF (ng•hr/mL)	11501 (21.75)	12236 (24.48)	0.94	89.01% – 99.78%
CPEAK (ng/mL)	2292 (34.36)	2421 (30.80)	0.93	86.98% – 100.24%
KEL (hr ⁻¹)	0.1480 (41.39)	0.1535 (49.19)		
HALFLIFE (hr)	6.775 (137.5)	8.282 (201.1)		
TPEAK (hr)	1.968 (47.40)	1.792 (44.89)		

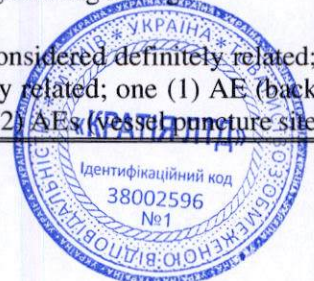
* Ratio (A/B) = e^[LSMEAN of (LNA - LNB)] **Used Natural Log Transformed Parameter.

Tenofovir n = 31				
Parameter	Arithmetic Mean (%CV) A = Mylan	Arithmetic Mean (%CV) B = VIREAD®	LSMEANS Ratio (A/B)*	90% Confidence Interval**
AUCL (ng•hr/mL)	2302 (22.91)	2314 (25.34)	1.00	96.54% – 103.79%
AUCINF (ng•hr/mL)	2462 (21.82)	2466 (25.39)	1.00	97.38% – 103.70%
CPEAK (ng/mL)	314.0 (25.47)	317.8 (25.98)	0.99	91.85% – 106.39%



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	KEL (hr⁻¹)	0.0383 (14.67)	0.0395 (15.84)		
	HALFLIFE (hr)	18.54 (16.12)	17.95 (15.35)		
	TPEAK (hr)	0.953 (33.64)	0.863 (38.03)		
* Ratio (A/B) = e ^[LSMEAN of (LNA - LNB)] **Used Natural Log Transformed Parameter					
Dolutegravir n = 31					
	Parameter	Arithmetic Mean (% CV) A = Mylan	Arithmetic Mean (% CV) B= TIVICAY®	LSMEANS Ratio (A/B)*	90% Confidence Interval**
	AUCL (ng•hr/mL)	51619 (25.12)	52871 (38.97)	1.01	95.44% – 107.57%
	AUCINF (ng•hr/mL)	54883 (27.34)	55492 (39.85)	1.02	96.57% – 108.57%
	CPEAK (ng/mL)	2531 (21.01)	2606 (28.91)	1.00	93.77% – 106.29%
	KEL (hr⁻¹)	0.0448 (18.70)	0.0471 (17.29)		
	HALFLIFE (hr)	16.11 (22.12)	15.11 (15.57)		
	TPEAK (hr)	2.766 (33.97)	2.901 (70.95)		
* Ratio (A/B) = e ^[LSMEAN of (LNA - LNB)] **Used Natural Log Transformed Parameter					
Mean plasma profiles are similar between Mylan's lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets, 300 mg/300 mg/50 mg and ViiV's EPIVIR® Tablets, 300 mg, Gilead's VIREAD® Tablets, 300 mg and ViiV's TIVICAY® Tablets, 50 mg.					
The test and reference formulations demonstrated similar mean pharmacokinetic parameters and variability.					
21. Safety results	Three (3) pre-dose and fourteen (14) post-dose adverse events were experienced by eleven (11) subjects over the course of this study. The AEs were mild in severity. No deaths, serious adverse events (SAE) or other significant AEs were reported.				
	There were four (4) AEs (diarrhea [2], headache [2]) that were considered definitely related; two (2) AEs (abdominal discomfort, vomiting) that were considered probably related; one (1) AE (abdominal pain upper) that was considered possibly related and one (1) AE (catheter site haematoma) that was considered unrelated to the oral administration of Mylan's lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets, 300 mg/300 mg/50 mg.				
	There were two (2) AEs (headache [2]) that were considered definitely related; one (1) AE (headache) that was considered probably related; one (1) AE (back pain) that were considered possibly related and two (2) AEs (vessel puncture site				



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС

	<p>haematoma [2]) that were considered unrelated to the oral administration of ViiV's EPIVIR® Tablets, 300 mg, Gilead's VIREAD® Tablets, 300 mg and ViiV's TIVICAY® Tablets, 50 mg.</p> <p>There were three (3) pre-dose adverse events (dizziness [2], tinnitus) reported prior to Period 1 dosing and therefore considered unrelated to either treatment.</p> <p>Overall, lamivudine, tenofovir and dolutegravir were well tolerated as a single, oral 300 mg/300 mg/50 mg (1 x300 mg/300 mg/50 mg lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablet) dose or single doses of 300 mg (1 x 300 mg), 300 mg (1 x 300 mg) and 50 mg (1 x 50 mg) of EPIVIR® Tablets, VIREAD® Tablets and TIVICAY® Tablets, respectively administered under fasting conditions.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>All statistical analyses of these data reveals that the 90% confidence intervals are within the acceptable bioequivalent range of 80.00% and 125.00% for the natural log transformed parameters, LNAUCL, LNAUCINF and LNCPEAK for lamivudine, tenofovir and dolutegravir.</p> <p>This study demonstrates that Mylan's lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablets, 300 mg/300 mg/50 mg are bioequivalent to ViiV's EPIVIR® Tablets, 300 mg, Gilead's VIREAD® Tablets, 300 mg and ViiV's TIVICAY® Tablets, 50 mg following administration of a single, oral 300 mg/300 mg/50 mg (1 x300 mg/300 mg/500 mg lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate and dolutegravir tablet) dose or single doses of 300 mg (1 x 300 mg), 300 mg (1 x 300 mg) and 50 mg (1 x 50 mg) of EPIVIR® Tablets, VIREAD® Tablets and TIVICAY® Tablets, respectively administered under fasting conditions.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

**Anilkumar
Datla**

Digitally signed by Anilkumar Datla
DN: c=US, st=Pennsylvania,
l=Canonsburg, o=Viatris Inc,
ou=Hyderabad-Office-CRC, cn=Anilkumar
Datla, email=anilkumar.datla@viatris.com
Date: 2022.11.01 17:59:19 +05'30'

(Signature)

(Anilkumar Datla)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

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)	АКРИПТЕГА ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ 50/300/300 мг
2. Заявник	Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія
3. Виробник	Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно з пунктом 1 (підпункт 1.5) розділу III Порядку, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.07.2015 № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності в однократній дозі натще ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату та долутегравіру таблетки (300 мг/300 мг/50 мг; Майлан) порівняно з ЕПІВІР® таблетки (300 мг; ViiV), таблетки ВІРЕАД® (300 мг; Гілеад) та ТІВІКАЙ® (50 мг, ViiV) у здорових дорослих добровольців. Кодований номер клінічного випробування: LTDD-16030
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 08 серпня 2016 р. по 28 вересня 2016 р. Включаючи аналітичну частину.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.

9. Кількість досліджуваних	запланована: Тридцять шість (36) суб'єктів фактична: Тридцять один (31) досліджуваний завершив дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було вивчення біоеквівалентності препарату ламівудину, тенофовіру дизопроксилу fumarату та долутегравіру в таблетках 300 мг/300 мг/50 мг компанії Майлан у порівнянні з препаратом Епівір® 300 мг, таблетки компанії ViiV, ВІРЕАД®, 300 мг, таблетки компанії Gilead та TIVICAY® компанії ViiV, 50 мг, таблетки після одноразового застосування, пероральної дози 300 мг/300 мг/50 мг (1 x 300 мг/300 мг/50 мг) ламівудину, тенофовіру дизопроксилу fumarату та долутегравіру таблеток або одноразових доз 300 мг (1 x 300 мг), 300 мг (1 x 300 мг) та 50 мг (1 x 50 мг) Епівір®, таблетки, ВІРЕАД®, таблетки та ТІВІКАЙ®, таблетки відповідно, в умовах натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, з одноразовим застосуванням лікарського засобу, рандомізоване, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток ламівудину тенофовіру дизопроксилу fumarату та долутегравіру 300 мг/300 мг/50 мг компанії Майлан у порівнянні з ЕПІВІР® таблетки 300 мг, компанії ViiV, ВІРЕАД® таблетки, 300 мг компанії ГІЛЕАД та ТІВІКАЙ®, таблетки 50 мг, компанії ViiV, після прийому одноразової пероральної дози 300 мг/300 мг/50 мг (1 x 300 мг/300 мг/50 мг) ламівудину, тенофовіру дизопроксилу fumarату та долутегравіру або одноразових доз 300 мг (1 x 300 мг), 300 мг (1 x 300 мг) та 50 мг (1 x 50 мг) ЕПІВІР® таблетки, ВІРЕАД® таблетки та ТІВІКАЙ® таблетки, відповідно, які приймаються натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові, чоловіки та/або не вагітні, що не вживають тютюн/нікотин, жінки-волонтери, які не годують груддю, віком від 18 до 55 років (включно), вагою не менше 50 кг (110 фунтів) для чоловіків та не менше 48 кг (106 фунтів) для жінок, з індексом маси тіла (ІМТ) менше або дорівнює 30 кг/м ² , але більше або дорівнює 19 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі фізичного обстеження до початку дослідження та клінічних лабораторних аналізів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти отримували дозу індивідуально з інтервалом у дві години. Для введення препарату використовували 240 мл води кімнатної температури. Одразу після введення дози ротову порожнину та руки кожного суб'єкта перевіряли, щоб підтвердити прийом ліків та вживання рідини. Дозування: Ламівудин, Тенофовіру дизопроксилу fumarат та Долутегравір таблетки, 300 мг/300 мг/50 мг


 ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 Кіндуріс Н.В.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЕПІВІР® таблетки, 300 мг, ВІРЕАД® таблетки, 300 мг, ТІВІКАЙ® таблетки, 50 мг. Перорально
15. Супутня терапія	Один суб'єкт отримував Алеве (напроксен) 220 мг перорально від болю в животі. Деталі наведені в таблиці нижче.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки біоеквівалентності: Оцінка біоеквівалентності відповідатиме регуляторним вимогам, встановленим у регіоні подання. 90% довірчий інтервал для співвідношення LSMеans для CPEAK, AUCL і AUCINF для досліджуваного та референтного препаратів має становити від 80,00% до 125,00% для природних логарифмічних даних для ламівудину, тенофовіру та долутегравіру.
17. Критерії оцінки безпеки	Суб'єктів регулярно опитували щодо наявності або відсутності небажаних явищ за допомогою відкритих запитань. Опитування проводили після прийому препарату та щонайменше кожні 8-12 годин під час перебування в клініці. Під час скринінгового візиту та наприкінці дослідження реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях. Всі учасники повинні були пройти післядослідницьке обстеження, що включало медичне обстеження, визначення життєво важливих показників, ЕКГ у 12 відведеннях та лабораторне обстеження протягом двох тижнів після останнього запланованого забору зразків крові.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою процедури загальних лінійних моделей (PROC GLM) програмного забезпечення SAS (SAS Institute, Cary, NC). Модель тестує вплив лікування на середні значення параметрів при альфа-рівні 0,05. Параметри: TPEAK, KEL і HALFLIFE статистично були проаналізовані з використанням нетрансформованих даних. Також були проаналізовані параметри природного логарифмічного перетворення: LNAUCL, LNAUCINF і LNCPЕAK. Були проведені тести для аналізу статистично значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах і для визначення досліджуваного та референтного співвідношень фармакокінетичних параметрів за допомогою методу найменших квадратів. Дев'яносто (90%) відсоткових довірчих інтервалів були побудовані за допомогою процедури двох односторонніх тестів для оцінки середньої біоеквівалентності між досліджуваним та референтним лікарськими засобами. Оцінка біоеквівалентності буде відповідати нормативним вимогам, встановленим регіоном подання. Загалом, основними фармакокінетичними змінними для оцінки біоеквівалентності є CPEAK і AUC. 90% геометричних довірчих інтервалів відношення (T/R) середніх за методом найменших квадратів

ДОВІРНИЙ ІНТЕРВАЛ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
Кіндуріс Н В

	ANOVA AUCINF, AUCL і CPEAK, перетворених у природний логарифм, мають бути в межах від 80,00% до 125,00%.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь тридцять шість (36) здорових чоловіків і жінок, які не вживають тютюнових виробів. У дослідженні брали участь чорношкірі, білі латиноамериканці / латиноамериканці та азіати, середній вік яких становив 36 років, діапазон: 21-54, середній зріст 166,6, діапазон між 145,2-186,7 і середня вага 69,6, діапазон між 48,9-98,3.				
20. Результати ефективності	Ламівудин n=31				
	параметр	середнє арифметичне (%CV) A=Майлан	середнє арифметичне (%CV) B=ЕПІВІР®	LSMEANS співвідношення (A/B)*	90% довірчий інтервал**
	AUCL (ng•hr/mL)	11106 (22.52)	11772 (22.79)	0.94	89.30% – 99.29%
	AUCINF (ng•hr/mL)	11501 (21.75)	12236 (24.48)	0.94	89.01% – 99.78%
	CPEAK (ng/mL)	2292 (34.36)	2421 (30.80)	0.93	86.98% – 100.24%
	KEL (hr ⁻¹)	0.1480 (41.39)	0.1535 (49.19)		
	HALFLIFE (hr)	6.775 (137.5)	8.282 (201.1)		
	TPEAK (hr)	1.968 (47.40)	1.792 (44.89)		
* співвідношення (A/B) = e [LSMEAN of (LNA – LNB)] **використаний параметр природного логарифмічного перетворення					
	Тенофовір n=31				
	параметр	середнє арифметичне (%CV) A=Майлан	середнє арифметичне (%CV) B=ВІРЕАД®	LSMEANS співвідношення (A/B)*	90% довірчий інтервал**
	AUCL (ng•hr/mL)	2302 (22.91)	2314 (25.34)	1.00	96.54% – 103.79%
	AUCINF (ng•hr/mL)	2462 (21.82)	2466 (25.39)	1.00	97.38% – 103.70%
	CPEAK (ng/mL)	314.0 (25.47)	317.8 (25.98)	0.99	91.85% – 106.39%
	KEL (hr ⁻¹)	0.0383 (14.67)	0.0395 (15.84)		
	HALFLIFE (hr)	18.54 (16.12)	17.95 (15.35)		
	TPEAK (hr)	0.953 (33.64)	0.863 (38.03)		
* співвідношення (A/B) = e [LSMEAN of (LNA – LNB)] **використаний параметр природного логарифмічного перетворення					
	Долутегравір n=31				
	параметр	середнє арифметичне (%CV) A=Майлан	середнє арифметичне (%CV) B=ТІВІКАЙ®	LSMEANS співвідношення (A/B)*	90% довірчий інтервал**
	AUCL (ng•hr/mL)	51619 (25.12)	52871 (38.97)	1.01	95.44% – 107.57%
	AUCINF (ng•hr/mL)	54883 (27.34)	55492 (39.85)	1.02	96.57% – 108.57%
	CPEAK (ng/mL)	2531 (21.01)	2606 (28.91)	1.00	93.77% – 106.29%
	KEL (hr ⁻¹)	0.0448	0.0471		

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	(18.70)	(17.29)		
HALFLIFE (hr)	16.11 (22.12)	15.11 (15.57)		
TPEAK (hr)	2.766 (33.97)	2.901 (70.95)		
<p>* Співвідношення (A/B) = $e^{[LSMEAN \text{ of } (LNA - LNB)]}$ **використаний параметр природного логарифмічного перетворення</p> <p>Середні плазмові профілі схожі між ламівудином, тенофовіру дизопроксилу фумаратом та долутегравіром таблетки 300 мг/300 мг/50 мг компанії Майлан та ЕПВІР® таблетки, 300 мг компанії ViiV, ВІРЕАД® таблетки, 300 мг компанії Gilead, та ТІВІКАЙ® таблетки компанії, 50 мг компанії ViiV.</p> <p>Досліджувані та препарати порівняння продемонстрували подібні середні фармакокінетичні параметри та варіабельність.</p>				
21. Результати безпеки	<p>Три (3) побічні явища до введення дози та чотирнадцять (14) побічних явищ після введення дози спостерігалися в одинадцяти (11) суб'єктів протягом цього дослідження. Побічні ефекти були легкого ступеня тяжкості. Жодних смертельних випадків, серйозних побічних явищ (СПЯ) чи інших значущих побічних явищ (ПЯ) не повідомлялося.</p> <p>Чотири (4) ПЯ (діарея [2], головний біль [2]) вважалися однозначно пов'язаними; два (2) ПЯ (абдомінальний дискомфорт, блювання) вважалися ймовірно пов'язаними; одне (1) ПЯ (біль у верхній частині живота), яке вважалось можливо пов'язаним, та одне (1) ПЯ (гематома в місці введення катетера), яке вважалось непов'язаним з пероральним прийомом ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату та долутегравіру в таблетках, 300 мг/300 мг/50 мг компанії Майлан.</p> <p>Було зареєстровано два (2) ПЯ (головний біль [2]), які вважалися однозначно пов'язаними; одне (1) ПЯ (головний біль), яке вважалось ймовірно пов'язаним; одне (1) ПЯ (біль у спині), яке вважалось можливо пов'язаним, і два (2) ПЯ (гематома судин у місці пункції [2]), які вважалися не пов'язаними з пероральним прийомом ЕПВІР® таблетки, 300 мг компанії ViiV, ВІРЕАД® таблетки, 300 мг компанії Гілеад і ТІВІКАЙ® таблетки, 50 мг компанії ViiV.</p> <p>Повідомлялося про три (3) небажані явища, що виникли до прийому препарату (запаморочення [2], шум у вухах), які були зареєстровані до початку дозування періоду 1 і тому вважаються такими, що не пов'язані з жодним з методів лікування.</p> <p>Загалом ламівудин, тенофовір та долутегравір добре переносилися як разова пероральна доза 300 мг/300 мг/50 мг (1 таблетка ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату та долутегравіру) або разова доза 300 мг (1 x 300 мг), 300 мг (1 x 300 мг) та 50 мг (1 x 50 мг) ЕПВІР® таблетки, ВІРЕАД® таблетки та ТІВІКАЙ® таблетки відповідно, що застосовувалися натщесерце.</p>			

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

22. Висновок (заключення)	<p>Усі статистичні аналізи цих даних показують, що 90% довірчих інтервалів знаходяться в межах прийнятного біоеквівалентного діапазону 80,00% і 125,00% для параметрів природного логарифмічного перетворення, LNAUCL, LNAUCINF і LNCPEAK для ламівудину, тенофовіру та долутегравіру.</p> <p>Це дослідження демонструє, що таблетки ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату та долутегравіру 300 мг/300 мг/50 мг компанії Майлан є біоеквівалентними ЕПВІР® таблетки 300 мг, компанії ViiV, ВІРЕАД® таблетки 300 мг компанії Гілеад та ТІВІКАЙ®, таблетки 50 мг компанії ViiV після одноразового прийому, пероральної дози 300 мг/300 мг/50 мг (1 таблетка ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату та долутегравіру) або одноразових доз 300 мг (1 таблетка 300 мг), 300 мг (1 таблетка 300 мг) та 50 мг (1 таблетка 50 мг) ЕПВІР® таблетки, ВІРЕАД® таблетки та ТІВІКАЙ®, таблетки відповідно, в умовах застосування натщесерце.</p>
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

з цифровим підписом від Anilkumar Datla

(підпис)

01.11.2022

(Анілкумар Датла)

*представник заявника
Бурцева Т.Ю.*



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В. *h*