

09

Mylan Laboratories Limited  
Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562

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)	Долутегравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 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	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Tivicaу®, таблетки (долутегравір, таблетки 50 мг, ViiV Healthcare).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите збалансоване рандомізоване з двома періодами, двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози двох препаратів – Долутегравір, таблетки 50 мг, виробництва Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія, і Tivicaу® (долутегравір), таблетки 50 мг, виробництва GlaxoSmithKline, Research Triangle Park (RTP), Північна Кароліна 27709, для ViiV Healthcare, RTP, Північна Кароліна 27709, США, при застосуванні натще здоровим дорослим досліджуваним. Проект № C14349.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 січня 2016 р. по 4 березня 2016 р.

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699

Копія зроблено  
згідно з оригіналом  
документу № 38002596  
перекладу засвідчу  
Кінауріс Н.В.



10

Mylan Laboratories Limited  
 Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
 A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
 Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
 Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 + 2 (максимально 2 досліджуваних додатково). Фактична: період 1 – 44 досліджуваних; період 2 – 41 досліджуваний отримав препарат і 41 досліджуваний завершив дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета даного дослідження: оцінити біоеквівалентність препарату Долутегравір, таблетки 50 мг, виробництва Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія, і Tivicay® (долутегравір), таблетки 50 мг, виробництва GlaxoSmithKline, RTP, Північна Кароліна 27709, для ViiV Healthcare, RTP, Північна Кароліна 27709, США, при пероральному прийомі натще здоровими дорослими досліджуваними.  Вторинна ціль: моніторинг побічних ефектів (ПЕ) і забезпечення безпеки досліджуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите збалансоване рандомізоване з двома періодами, двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози двох препаратів при пероральному прийомі натще здоровими дорослими досліджуваними.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі особи віком від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У кожному періоді дослідження уповноважений навчений персонал надавав досліджуваним одноразову дозу або досліджуваного лікарського засобу (А), або референтного лікарського засобу (В), яку вони приймали у положенні сидячи, запиваючи 240 мл води кімнатної температури. Доза: Долутегравір, таблетки по 50 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Tivicay® (долутегравір), таблетки по 50 мг.  У кожному періоді дослідження уповноважений навчений персонал надавав досліджуваним одноразову дозу або досліджуваного лікарського засобу (А), або референтного лікарського засобу (В), яку вони приймали у положенні сидячи, запиваючи 240 мл води кімнатної температури.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетику кожного препарату оцінювали шляхом визначення біодоступності долутегравіру в плазмі крові. Оскільки метою дослідження було порівняти та оцінити біоеквівалентність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного та референтного препаратів

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
 Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543; Fax: +91-40-3086 6699

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
 ДОСТОВІРІСТЬ  
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ  
 КІНАУРІС Н.В.



11

Mylan Laboratories Limited  
Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562

	<p>долутегравіру, для оцінки біоеквівалентності були розраховані наведені нижче фармакокінетичні параметри.</p> <p>Первинні змінні: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p>Вторинні змінні: <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{el}</math> та <math>AUC_{- \% Extrapolated}</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Вторинною ціллю дослідження було оцінити безпеку досліджуваних; під час дослідження були проведені нижченаведені оцінки.</p> <p>Клінічне обстеження проводилось перед включенням у дослідження, перед прийомом дози препарату та надалі за потребою і перед виключенням у кожному періоді дослідження.</p> <p>Артеріальний тиск, частоту пульсу та оральну температуру вимірювали перед включенням у дослідження, прийомом препарату, через 1, 2, 4 та 6 годин (у межах <math>\pm 45</math> хвилин) після прийому препарату в кожному періоді дослідження.</p> <p>Клінічне обстеження також проводилось у будь-який час протягом дослідження, якщо лікар вважав це необхідним.</p> <p>ЕКГ реєстрували перед завершенням періоду 2 дослідження 31 січня 2016 року всім досліджуваним, окрім досліджуваних 02, 08, 29, яким ЕКГ була записана відповідно 17 лютого 2016 року, 23 лютого 2016 року та 4 лютого 2016 року. Встановлено, що результати ЕКГ були нормальними у всіх досліджуваних.</p> <p>Для безпеки досліджуваних 2 лютого 2016 року були відібрані зразки крові (приблизно 8 мл крові) (зразок крові для оцінки безпеки у досліджуваного 29 був зібраний 4 лютого 2016 року, а у досліджуваного 02 – 17 лютого 2016 року).</p>
18. Статистичні методи	<p>Під час фармакокінетичного та статистичного аналізу для оцінки фармакокінетичних параметрів долутегравіру використовували фактичний час відбору зразків крові (для відхилень понад <math>\pm 2</math> хв), який обчислювали за допомогою некомпартментної моделі професійного програмного забезпечення WinNonlin® версії 5.3.</p> <p>Логарифмічно трансформовані фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> долутегравіру піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA). Модель ANOVA включала послідовність, препарат, період і суб'єкт (послідовність) як фіксовані ефекти. Ефект послідовності тестували, використовуючи суб'єкт (послідовність) як параметр помилки.</p>

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ  
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

КІНАУРІС Н. В.



Mylan Laboratories Limited  
 Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
 A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
 Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
 Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562

	Було проведено F-тест для визначення статистичної значущості ефектів, задіяних у моделі, на рівні значущості 5 % (альфа = 0,05).																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Відповідно до критеріїв включення та виключення для участі в даному дослідженні було відібрано 44 здорових досліджуваних чоловічої статі. Усі відібрані досліджувані були здоровими дорослими особами чоловічої статі віком від 20 до 44 років (середній вік 29 років).																														
20. Результати ефективності	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Геометричне середнє за методом найменших квадратів</th> <th rowspan="2">90 % довірчі інтервали (А проти В)</th> <th rowspan="2">(А/В) %</th> <th rowspan="2">Внутрішньосуб'єктний CV %</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний ЛЗ (А)</th> <th>Референтний ЛЗ (В)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>2232,379</td> <td>2319,371</td> <td>87,79–105,52</td> <td>96,25</td> <td>25,0</td> <td>98,9</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>39759,301</td> <td>41806,699</td> <td>87,30–103,60</td> <td>95,10</td> <td>23,2</td> <td>99,5</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)</td> <td>42801,671</td> <td>44228,316</td> <td>89,48–104,67</td> <td>96,77</td> <td>21,2</td> <td>99,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>У таблиці наведені геометричне середнє значення за методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного лікарського засобу (А) та референтного лікарського засобу (В), (А/В), 90 % довірчі інтервали, внутрішньосуб'єктна варіабельність (CV у %) та потужність (у %) для логарифмічно-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub> долутегравіру.</p>	Параметр (одиниці)	Геометричне середнє за методом найменших квадратів		90 % довірчі інтервали (А проти В)	(А/В) %	Внутрішньосуб'єктний CV %	Потужність (%)	Досліджуваний ЛЗ (А)	Референтний ЛЗ (В)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	2232,379	2319,371	87,79–105,52	96,25	25,0	98,9	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	39759,301	41806,699	87,30–103,60	95,10	23,2	99,5	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)	42801,671	44228,316	89,48–104,67	96,77	21,2	99,8
Параметр (одиниці)	Геометричне середнє за методом найменших квадратів		90 % довірчі інтервали (А проти В)	(А/В) %					Внутрішньосуб'єктний CV %	Потужність (%)																					
	Досліджуваний ЛЗ (А)	Референтний ЛЗ (В)																													
C <sub>max</sub> (нг/мл)	2232,379	2319,371	87,79–105,52	96,25	25,0	98,9																									
AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	39759,301	41806,699	87,30–103,60	95,10	23,2	99,5																									
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)	42801,671	44228,316	89,48–104,67	96,77	21,2	99,8																									
21. Результати безпеки	<p>Протягом усього дослідження загалом було повідомлено про три побічних ефекти (один – у періоді 1 і два під час оцінки безпеки після дослідження).</p> <p>Усі зареєстровані побічні ефекти були легкого ступеня тяжкості і, можливо, були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Усі ПЕ повністю зникли.</p> <p>Протягом дослідження та під час оцінки безпеки після дослідження не зареєстровано серйозних ПЕ та летальних випадків.</p> <p>У даному дослідженні одноразові дози лікарського засобу Долутегравір, таблетки 50 мг, і лікарського засобу Tivicay® (долутегравір), таблетки 50 мг, добре переносились досліджуваними при прийомі натще.</p> <p>Виходячи з оцінки безпеки, досліджуваний лікарський засіб (А) є таким же безпечним, як і референтний лікарський засіб (В).</p>																														

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
 Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
 ДОСЛІДЖУВАНОГО ЗАСОБУ  
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

КІНАУРІС 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)	Dolutegravir film coated tablets 50 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	Generic medicinal product according to item 1 (sub-item 1.3) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. Reference medicinal product: Tivicay® Tablets (Dolutegravir Tablets 50mg, ViiV Healthcare).
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	An open-label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover, oral bioequivalence study of Dolutegravir tablets 50 mg of Mylan Laboratories Limited, India with Tivicay® (Dolutegravir) tablets 50 mg of GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709, for ViiV Healthcare, RTP, NC 27709 in normal healthy adult human subjects under fasting conditions. Project Number: C14349
6. Clinical trial phase	Phase-I Bioequivalence studies
7. Period of the clinical trial	from 25 Jan 2016 till 04 Mar 2016.
8. Countries where the clinical trial was conducted	India
9. Number of study participants	planned: 44+ 02 (A maximum of 02 additional subjects) actual: Period-1: 44 Subjects, Period-2: 41 Subjects dosed and 41 subjects completed the study.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The Primary objective of the study is to evaluate the oral bioequivalence study of Dolutegravir tablets 50 mg of Mylan Laboratories Limited, India with Tivicay® (Dolutegravir) tablets 50 mg of GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709, for ViiV Healthcare, RTP, NC 27709 in normal healthy adult human subjects under fasting conditions.

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
 Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699

ЗГІННО З ОРІГІНАЛОМ

М.В. МІНАУРІ



	Secondary objective: To monitor the adverse events and to ensure the safety of the subjects
11. Design of the clinical trial	An open-label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover, oral bioequivalence study in normal healthy adult human subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	Normal healthy adult human subjects, age between 18 to 45 years
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	In each study period, a single oral dose of either test product (A) or reference product (B) was administered orally to the subjects in sitting posture with 240 mL of water at ambient temperature by the designated trained study personnel.  Dose: Dolutegravir tablets 50 mg
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Tivicay® (Dolutegravir) tablets 50 mg.  In each study period, a single oral dose of either test product (A) or reference product (B) was administered orally to the subjects in sitting posture with 240 mL of water at ambient temperature by the designated trained study personnel.
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	The pharmacokinetics of each formulation was evaluated by the estimation of bioavailability of Dolutegravir in plasma. As the objective of the study was to compare and evaluate the bioequivalence and characterize the pharmacokinetic profile of the test and reference formulations of Dolutegravir to assess its bioequivalence and the following pharmacokinetic parameters were calculated.  Primary Variables: $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , and $AUC_{0-inf}$  Secondary Variables: $T_{max}$ , $K_{el}$ , $t_{1/2}$ and $AUC_{\%Extrap\_obs}$ .
17. Safety evaluation criteria	The secondary objective of the study was to assessing the safety of study subjects, the following assessments were carried out during the study. Clinical examination was conducted before check-in, before dosing and subsequently as per requirements and before check-out in each study period. Blood Pressure, Radial pulse Rate and Oral temperature was measured before check-in, before dosing, at 1, 2, 4 and 6 hours (within $\pm$ 45 minutes) after dosing and before check out in each period of the study. Clinical examination was also conducted at any time during the conduct of study, if the Physician was felt it necessary. ECG was recorded before check-out of period-02 on 31 Jan 2016 for all subjects, except for subjects 02, 08, 29, recorded on 17 Feb 2016, 23 Feb 2016 and 04 Feb 2016 respectively. ECG was found to be normal for all subjects.





Mylan Laboratories Limited  
 Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
 A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
 Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
 Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562.

	<p>For safety of the subjects, a blood sample (about 08 mL of blood) was collected on 02 Feb 2016 (Subject 29 safety sample was collected on 04 Feb 2016 and subject 02 safety sample was collected on 17 Feb 2016).</p>																																				
<p>18. Statistical methods</p>	<p>For pharmacokinetic and statistical analysis, actual time of blood sample collection (for deviations beyond <math>\pm 2</math> min) were used for estimation of pharmacokinetic parameters, which was computed using non-compartmental model of WinNonlin® professional software version 5.3 for Dolutegravir.</p> <p>The ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> of Dolutegravir will be subjected to Analysis of Variance (ANOVA). ANOVA model was included Sequence, Formulation, Period and Subject (Sequence) as fixed effects. Sequence effect was tested using Subject (Sequence) as error term.</p> <p>An F-test was performed to determine the statistical significance of the effects involved in the model at a significance level of 5% (<math>\alpha = 0.05</math>).</p>																																				
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Forty-four healthy male subjects were selected to participate in the present study, according to the inclusion and exclusion criteria. All subjects selected were healthy, adult, human male subjects with their age ranged from 20 to 44 years (mean age 29 years).</p>																																				
<p>20. Efficacy results</p>	<table border="1" data-bbox="611 1193 1414 1541"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Geometric least Square means</th> <th>90% CI Limits</th> <th rowspan="2">A/B %</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV %</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test A</th> <th>Reference B</th> <th>(A vs B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (ng/ml)</td> <td>2232.379</td> <td>2319.371</td> <td>87.79-105.52</td> <td>96.25</td> <td>25.0</td> <td>98.9</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (ng.hr/ml)</td> <td>39759.301</td> <td>41806.699</td> <td>87.30-103.60</td> <td>95.10</td> <td>23.2</td> <td>99.5</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (ng.hr/ml)</td> <td>42801.671</td> <td>44228.316</td> <td>89.48-104.67</td> <td>96.77</td> <td>21.2</td> <td>99.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>The geometric least squares mean, ratio of test product (A) and reference product (B), (A /B), 90% confidence intervals, Intra Subject Variability (CV in %) and power (in %) for the ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> for Dolutegravir.</p>						Parameters (Units)	Geometric least Square means		90% CI Limits	A/B %	Intra Subject CV %	Power (%)	Test A	Reference B	(A vs B)	$C_{max}$ (ng/ml)	2232.379	2319.371	87.79-105.52	96.25	25.0	98.9	$AUC_{0-t}$ (ng.hr/ml)	39759.301	41806.699	87.30-103.60	95.10	23.2	99.5	$AUC_{0-inf}$ (ng.hr/ml)	42801.671	44228.316	89.48-104.67	96.77	21.2	99.8
Parameters (Units)	Geometric least Square means		90% CI Limits	A/B %	Intra Subject CV %	Power (%)																															
	Test A	Reference B	(A vs B)																																		
$C_{max}$ (ng/ml)	2232.379	2319.371	87.79-105.52	96.25	25.0	98.9																															
$AUC_{0-t}$ (ng.hr/ml)	39759.301	41806.699	87.30-103.60	95.10	23.2	99.5																															
$AUC_{0-inf}$ (ng.hr/ml)	42801.671	44228.316	89.48-104.67	96.77	21.2	99.8																															
<p>21. Safety results</p>	<p>A total of three adverse events (one AE during period-1 and two AEs during post study safety evaluation) reported during the entire study. All the reported adverse events were mild in severity and all AEs were possible related to the study drug.</p>																																				

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
 Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699





Mylan Laboratories Limited  
Clinical Research Centre, Saradhi Chambers  
A4-Rukminipuri, Near Poulomi Hospital  
Dr. A.S Rao Nagar, Hyderabad-500 062  
Tel: + 91-40-3049 2900, Fax: +91-40-2713 8562.

	<p>All AE's were resolved completely. No SAEs and deaths were reported during the study and in post study safety assessment. In this study, a single dose of Dolutegravir tablets 50 mg and Tivicay® (Dolutegravir) tablets 50 mg were well tolerated in subjects under fasting condition. Based on the safety assessment, test product (A) is as safe as reference product (B).</p>
22. Conclusion	<p>The test product (A) Dolutegravir tablets 50 mg of Mylan Laboratories Limited, India when compared to the Reference product (B) Tivicay® (Dolutegravir) tablets 50 mg of GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709, for ViiV Healthcare, RTP, NC 27709, meets the bioequivalence criteria with regard to rate and extent of absorption under fasting conditions.</p>

Anilkumar  
Datla

Digitally signed by Anilkumar Datla  
DN: c=US, st=Pennsylvania,  
l=Canonsburg, o=Viartis Inc,  
ou=Hyderabad-Office-CRC,  
cn=Anilkumar Datla,  
email=Anilkumar.Datla@viartis.com  
Date: 2021.09.15 12:29:02 +05'30'

Applicant (Authorized by)

signature  
(Anil Kumar Datla)

Corporate Office: Plot no.564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad-500034, Telangana State, India  
Tel: + 91-40-3086 6666, 23550543, Fax: +91-40-3086 6699

ЗГІННО З ОРІГІНАЛОМ

М.В. МІНАУРІС



02

### ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Долутегравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг</b>
--	--

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Tivicay (ViiV Healthcare).
--	--

2) проведені дослідження  так  ні якщо ні, обґрунтувати

Додаткові доклінічні дослідження не проводились і не вважаються необхідними для цієї заяви на державну реєстрацію генеричного лікарського засобу.

Представлений заявником лікарський засіб Долутегравір (50 мг) подібний до референтного лікарського засобу Tivicay (ViiV Healthcare) за складом активної речовини та призначається у комбінації з іншими антиретровірусними засобами для лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1). Долутегравір є інгібітором інтегрази ВІЛ, який діє, зв'язуючись з активним центром інтегрази і блокуючи етап інтеграції ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти.

Доклінічну фармакологію та токсикологію долутегравіру оцінювали за результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*, опублікованих у відкритому доступі, включаючи первинну літературу та документи для подання у регуляторні органи. Більша частина даних походить з оригінальних доклінічних досліджень, проведених на підтримку референтного лікарського засобу. Основні доклінічні дослідження проводилися відповідно до вимог GLP, а неосновні дослідження, які не були проведені відповідно до вимог GLP, відповідали науковим стандартам, прийнятним для подання в регуляторні органи (Tivicay EMA 2013, SBOA 2013). Додатковий пошук у мережі Інтернет із включенням бази даних Національної медичної бібліотеки США (MEDLINE/TOXLINE) проведено щодо долутегравіру, Tivicay, їх загальноприйнятих синонімів, а також номерів CAS 1051375-16-6 та 1172581-47-3. Пошук було завершено 13 січня 2021 року.

Долутегравір має добре вивчене клінічне застосування як антиретровірусний засіб і добре охарактеризований у доклінічних дослідженнях. Наявна інформація свідчить про сприятливий профіль ризику/користі даного лікарського засобу при застосуванні за показаннями. Також було зроблено висновок, що додаткові допоміжні речовини та пов'язані з ними домішки не становлять значної загрози для безпеки або ефективності в умовах застосування даного лікарського засобу. Таким чином, додаткові доклінічні дослідження не вважаються необхідними на підтвердження цієї заяви на державну реєстрацію лікарського засобу Долутегравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг виробництва Майлан Лабораторіс Лімітед.

2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-

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



3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність:	-
in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-

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



дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

підпис

Kevin Beard MSc.,  
DABT, ERT

\_\_\_\_\_

(П.І.Б.)

*Представник Заявника Буржева Т.Ю.*  
*[Signature]*

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
ДОСТОВІРНІСТЬ  
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ  
Кінауріс Н.В. *[Signature]*





Annex 29  
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):	Dolutegravir film coated tablets 50 mg
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic medicinal product according to item 1 (sub-item 1.3) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. Reference medicinal product: Tivicay (ViiV Healthcare)
<p>2) Trials conducted <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no If not, substantiate</p> <p>No additional nonclinical studies were conducted or deemed necessary for this application of a generic drug product.</p> <p>The applicant's Dolutegravir (50 mg) formulation is similar to the reference product Tivicay (ViiV Healthcare) in terms of composition of the active substance and is prescribed for use in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Dolutegravir is an HIV integrase inhibitor that acts by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid integration.</p> <p>The nonclinical pharmacology and toxicology for dolutegravir was assessed from results of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies reported in the public domain including primary literature and regulatory submission documents. The majority of the data comes from the original nonclinical studies conducted in support of the reference product. Pivotal nonclinical studies were conducted in accordance with GLP regulations, non-pivotal studies which were not conducted in accordance with GLP regulations conformed to scientific standards that were acceptable for regulatory submission (Tivicay EMA 2013, SBOA 2013). Additional searches of the internet included the US National Library of Medicine databases (MEDLINE/TOXLINE) for dolutegravir, Tivicay, common synonyms for these as well as the CAS numbers 1051375-16-6 and 1172581-47-3. These searches were completed on January 13, 2021.</p>	

ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС





Dolutegravir has an established clinical use as an antiretroviral agent and has been well-characterised in non-clinical studies. Available information indicates a favourable risk/benefit profile for its intended use. It was also concluded that additional excipients and associated impurities do not pose any significant safety or efficacy hazard under the conditions of use of the product. As such, no additional non-clinical studies are deemed necessary in support of this application for Mylan's Dolutegravir 50 mg film-coated tablet.

2. Pharmacology:	-
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-

3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-

3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	-
2) absorption	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) excretion	-

6) pharmacokinetic interactions (nonclinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-

4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	-
2) Repeated dose toxicity	-
3) Genotoxicity: in vitro	-

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

М.В. КІНАУРІС



07



in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	-
4) Carcinogenicity:	-
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	-
effects on fertility and early embryonic development	-

embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	-
6) local tolerance	-
7) additional toxicity studies:	-
antigenicity (antibody response)	-
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	-

КІЇВ 3 ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КІНДУРІС



08



Better Health  
for a Better World

Kevin Beard-  
M514832

Digitally signed by Kevin  
Beard-M514832  
Date: 2021.09.08  
08:20:33 -04'00'

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

(signature)

Kevin Beard MSc., DABT, ERT

(full name)

ВІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІЄ

