

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

4. Токсикологія:

1) однодозова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні

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

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

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

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

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



REPORT ABOUT THE CLINICAL TRIAL

1. Name of medicinal product (if available - registration number)	Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg
2. The applicant	Macleods Pharmaceuticals Limited Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai - 400059, India
3. Manufacturer	Macleods Pharmaceuticals Limited Unit-11, Plot 12,15,21,23,24,25,26,27,28 &30, Survey № 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman, 396210, India
4. Studies: o yes √ No	Single dose Fasting In-Vivo Bioequivalence study of Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India) to TIVICAY® (dolutegravir) Tablets 50 mg (ViiV Healthcare, USA) in healthy, adult, human subjects.
1) the type of medicinal product for which registration was planned or planned	Generic
5. Full name of the clinical trial, coded clinical trial number	Full name of the clinical trial: Single dose Fasting In-Vivo Bioequivalence study of Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India) to TIVICAY® (dolutegravir) Tablets 50 mg (ViiV Healthcare, USA) in healthy, adult, human subjects. Coded clinical trial number: BEQ-2534-DOLU-2019
6. Phase of the clinical trial	Bioequivalence
7. Period of clinical trial	Duration of Clinical Phase: 24 th July 2019 – 20 th August 2019 Duration of Bioanalytical Phase: 08 th August 2019 – 17 th August 2019 Duration of Statistical Phase: 29 th August 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	India




9. The number of subjects	scheduled: 30 (planned and enrolled) actual: 30
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<p>i) Pharmacokinetic: To evaluate the comparative oral bioavailability of single dose of Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India) with TIVICAY® (dolutegravir) Tablets 50 mg (ViiV Healthcare, USA) in healthy, adult, human subjects under fasting condition.</p> <p>ii) Safety: To monitor the safety and tolerability of a single oral dose of Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg when administered in healthy, adult, human subjects under fasting condition.</p>
11. Clinical trial design	An open label, balanced, analyst blind, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover bioequivalence study on 30 healthy, adult, human subjects under fasting condition.
12. Main inclusion criteria	Healthy human subjects within the age range of 18 to 45 years with body-mass index (BMI) between 18.50 kg/m ² and 29.99 kg/m ² (both inclusive) with body weight not less than 50 kg (for males) and with body weight not less than 45 kg (for females) and having absence of significant disease, laboratory values within normal range, absence of clinically significant medical history and normal physical examination during the screening and complying with inclusion and exclusion criteria were the criteria for inclusion.
13. Test drug, method of administration, dosage	<p>Test Formulation (T): Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg</p> <p>Label claim: Each film coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to dolutegravir 50 mg</p> <p>Mode of administration: Administered orally with 240 mL of drinking water</p> <p>Dose: 1 Tablet</p>
14. Referent drug, dosages, method of administration	<p>Reference Formulation (R): TIVICAY® (dolutegravir) Tablets 50 mg</p> <p>Label claim: Each film coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of dolutegravir</p> <p>Mode of administration: Administered orally with 240 mL of drinking water</p> <p>Dose: 1 Tablet</p>
15. Concomitant therapy	Not Applicable



16. Performance evaluation criteria	Efficacy: The 90% confidence intervals for C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of dolutegravir formed the basis for concluding the bioequivalence of dolutegravir sodium in product R and T. If the 90% confidence intervals are entirely included in the range of 80.00% – 125.00% for C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ log-transformed then the products would be claimed to be bioequivalent.																																												
17. Safety assessment criteria	To monitor the safety and tolerability of a single oral dose of Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg when administered in healthy, adult, human subjects under fasting condition.																																												
18. Statistical methods	The log-transformed pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$) of dolutegravir are analysed using an ANOVA model. The 90% confidence intervals for the ratio of both the products averages (geometric means), %Bioavailability and power are calculated. Estimation of pharmacokinetic parameters and Statistical analysis are performed using SAS [®] version 9.4.																																												
19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)	Gender – Male Age-18 to 45 years Race- Asian Indian																																												
20. effectiveness results	<p>Results obtained with ln-transformed primary efficacy parameters summarized as below:</p> <table border="1" data-bbox="454 1321 1388 1758"> <thead> <tr> <th colspan="8">Geometric Mean, Ratio, Intra-Subject C.V., Power and 90% Confidence Interval for Dolutegravir (N=30 Subjects)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Geometric Mean</th> <th rowspan="2">Ratio (T/R) (%)</th> <th rowspan="2">Intra Subject C.V. (%)</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval (%)</th> </tr> <tr> <th>Reference (R)</th> <th>Test (T)</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>2695.951</td> <td>2370.850</td> <td>87.94</td> <td>17.72</td> <td>99.61</td> <td>81.40</td> <td>95.00</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng*hrs/mL)</td> <td>53006.265</td> <td>47821.507</td> <td>90.22</td> <td>16.27</td> <td>99.87</td> <td>84.04</td> <td>96.86</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*hrs/mL)</td> <td>55809.591</td> <td>50347.769</td> <td>90.21</td> <td>16.36</td> <td>99.86</td> <td>84.00</td> <td>96.89</td> </tr> </tbody> </table>	Geometric Mean, Ratio, Intra-Subject C.V., Power and 90% Confidence Interval for Dolutegravir (N=30 Subjects)								Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Ratio (T/R) (%)	Intra Subject C.V. (%)	Power (%)	90% Confidence Interval (%)		Reference (R)	Test (T)	Lower	Upper	C_{max} (ng/mL)	2695.951	2370.850	87.94	17.72	99.61	81.40	95.00	AUC_{0-t} (ng*hrs/mL)	53006.265	47821.507	90.22	16.27	99.87	84.04	96.86	$AUC_{0-\infty}$ (ng*hrs/mL)	55809.591	50347.769	90.21	16.36	99.86	84.00	96.89
Geometric Mean, Ratio, Intra-Subject C.V., Power and 90% Confidence Interval for Dolutegravir (N=30 Subjects)																																													
Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Ratio (T/R) (%)	Intra Subject C.V. (%)	Power (%)	90% Confidence Interval (%)																																							
	Reference (R)	Test (T)				Lower	Upper																																						
C_{max} (ng/mL)	2695.951	2370.850	87.94	17.72	99.61	81.40	95.00																																						
AUC_{0-t} (ng*hrs/mL)	53006.265	47821.507	90.22	16.27	99.87	84.04	96.86																																						
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hrs/mL)	55809.591	50347.769	90.21	16.36	99.86	84.00	96.89																																						
21. Safety results	<p>There was no adverse event occurred during conduct of the study.</p> <p>During post-study safety assessment adverse events were reported for seven subjects (subject number 03, 08, 10, 14, 16, 22 and 29).</p>																																												

<p>22. Conclusion (conclusion)</p>	<p>The 90% confidence intervals for the ratio (Test/Reference) of C_{max}, AUC_{0-t} & $AUC_{0-\infty}$ for dolutegravir were within the acceptable limits of bioequivalence 80.00% - 125.00%.</p> <p>Thus it is concluded that the test formulation, Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India) is bioequivalent to reference formulation, TIVICAY® (dolutegravir) Tablets 50 mg (ViiV Healthcare, USA) in healthy, adult, human subjects under fasting condition.</p> <p>Both the formulations are safe and well tolerated following a single dose administration of the investigational product under fasting condition.</p>
--	--

<p>Applicant (RC owner)</p>	<p>For Macleods Pharmaceuticals Limited,</p>  <p>Dr. Ashish Mungantiwar Head- Bioequivalence</p>
------------------------------	---



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер)	Долутегравір 50 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качігам, Даман, 396210, Індія
4. Дослідження: V Так °Ні °якщо ні - обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності In-Vivo одноразової дози таблеток Долутегравір натрію таблетки 50 мг (Macleods Pharmaceuticals Limited, Індія) у порівнянні з таблетками TIVICAY® (долутегравір) таблетки 50 мг (VIIV HEALTHCARE, USA) у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце.
1) вид лікарського засобу, для якого планувалася реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, закодований номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Дослідження біоеквівалентності In-Vivo одноразової дози таблеток Долутегравір натрію таблетки 50 мг (Macleods Pharmaceuticals Limited, Індія) у порівнянні з таблетками TIVICAY® (долутегравір) таблетки 50 мг (VIIV HEALTHCARE, USA) у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-2534-DOLU-2019
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 24 липня 2019 - 20 серпня 2019 Тривалість біоаналітичної фази: 08 серпня 2019 - 17 серпня 2019 Тривалість статистичної фази: 29 серпня 2019
8. Країни, де	Індія

проводилось клінічне випробування	
9. Кількість добровольців дослідження	заплановано: 30 (запланованих та зарахованих) фактично: 30
10. Мета та вторинні завдання клінічного випробування	Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної пероральної біодоступності одноразової дози таблеток Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) у порівнянні з таблетками TIVICAY® (долутегравір) таблетки 50 мг (VIIV HEALTHCARE, USA) у здорових, дорослих добровольців в умовах натщесерце. Безпека: Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Dolutegravir Sodium Tablets 50 mg при введенні здоровим, дорослим добровольцям натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, засліплене для аналітиків, рандомізоване, з двома прийомами препарату, з двома періодами, двопослідовне, та однократним введенням дози, перехресне дослідження біоеквівалентності за участі 30 здорових дорослих добровольців натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м ² до 29,99 кг / м ² (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) та з масою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність істотного захворювання, клінічно значущих лабораторних показників, клінічно значущої історії хвороби та нормальне фізичне обстеження під час скринінгу та дотримання критеріїв включення та виключення.
13. Досліджуваний препарат, спосіб введення, дозування	Досліджуваний лікарський засіб (Т): Долутегравір 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить долутегравіру натрію еквівалентно долутегравіру 50 мг. Спосіб застосування: приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний препарат (R): TIVICAY® (долутегравір) таблетки 50 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить долутегравіру натрію еквівалентно долутегравіру 50 мг. Спосіб застосування: приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Оцінка ефективності	90% довірчі інтервали для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ долутегравіру є підставою для надання висновку про біоеквівалентність долутегравіру у препаратах R і Т. Якщо 90% довірчі інтервали повністю входять у діапазон 80.00% - 125.00% для логарифмічно перетворених C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, тоді досліджувані лікарські засоби будуть вважатися біоеквівалентними.
17. Критерії оцінки безпеки	Контроль безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Долутегравіру натрію таблетки 50 мг при застосуванні здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.
18. Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри (C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$) Долутегравіру аналізуються за допомогою моделі ANOVA. 90% довірчі інтервали для співвідношення обох середніх значень (середні геометричні), % біодоступності та потужності. Оцінка фармакокінетичних параметрів та статистичний аналіз виконуються за допомогою SAS® версії 9.4.
19. Демографічні показники досліджуваної	Стать - Чоловіки Вік від 18 до 45 років Раса - азіатський індійський чоловік

популяції (стать, вік, раса тощо)																																					
20. Результати ефективності	<p>90% довірчі інтервали в логарифмічно перетворених параметрах зведені нижче:</p> <p>Середнє геометричне, коефіцієнт, потужність та 90% довірчий інтервал для Долутегравіру (N = 30 добровольців)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th colspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Референтний ЛЗ (R)</th> <th>Досліджуваного ЛЗ (T)</th> <th>Нижній</th> <th>Вищий</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг / мл)</td> <td>2695.951</td> <td>2370.850</td> <td>87.94</td> <td>17.72</td> <td>99.61</td> <td>81.40</td> <td>95.00</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг * год / мл)</td> <td>53006.265</td> <td>47821.507</td> <td>90.22</td> <td>16.27</td> <td>99.87</td> <td>84.04</td> <td>96.86</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (нг * год / мл)</td> <td>55809.591</td> <td>50347.769</td> <td>90.21</td> <td>16.36</td> <td>99.86</td> <td>84.00</td> <td>96.89</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)		Референтний ЛЗ (R)	Досліджуваного ЛЗ (T)	Нижній	Вищий	C _{max} (нг / мл)	2695.951	2370.850	87.94	17.72	99.61	81.40	95.00	AUC _{0-t} (нг * год / мл)	53006.265	47821.507	90.22	16.27	99.87	84.04	96.86	AUC _{0-∞} (нг * год / мл)	55809.591	50347.769	90.21	16.36	99.86	84.00	96.89
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (T/R) (%)	Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV (%)				Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																												
	Референтний ЛЗ (R)	Досліджуваного ЛЗ (T)			Нижній	Вищий																															
C _{max} (нг / мл)	2695.951	2370.850	87.94	17.72	99.61	81.40	95.00																														
AUC _{0-t} (нг * год / мл)	53006.265	47821.507	90.22	16.27	99.87	84.04	96.86																														
AUC _{0-∞} (нг * год / мл)	55809.591	50347.769	90.21	16.36	99.86	84.00	96.89																														
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Жоден доброволець не зазнав небажаних явищ під час проведення дослідження. Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про небажані явища у семи добровольців (добровольці № 03, 08, 10, 14, 16, 22 та 29). 																																				
22. Висновок	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення (Досліджуваний ЛЗ / Референтний ЛЗ) C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для Долутегравіру знаходились у допустимих межах біоеквівалентності 80,00 % - 125,00 %.</p> <p>Таким чином, зроблено висновок, що випробований ЛЗ Долутегравір 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) є біоеквівалентним референтному перепарату TIVICAY® (долутегравір) таблетки 50 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг у здорових, дорослих добровольців натщесерце.</p>																																				

Заявник	<p>Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»</p> <p>Пан Віджай Бадекар</p>
---------	---

