

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)

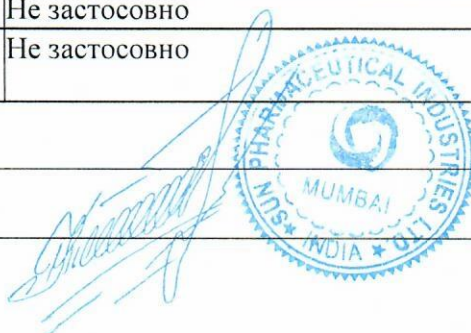
ЗВІТ  
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Долутегравір таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг  (кожна таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить долутегравіру натрію еквівалентно долутегравіру 50 мг)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Не проводилось, оскільки зазначений лікарський засіб є генеричним препаратом і дані доклінічних досліджень наявні у публічному доступі.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовно
3) фармакологія безпеки	Не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовно
2) всмоктування	Не застосовно
3) розподіл	Не застосовно
4) метаболізм	Не застосовно
5) виведення	Не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовно
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовно

4) канцерогенність:	Не застосовно
довгострокові дослідження	Не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовно
додаткові дослідження	Не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовно
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовно
ембріотоксичність	Не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовно
6) місцева переносимість	Не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовно
імунотоксичність	Не застосовно
дослідження механізмів дії	Не застосовно
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не застосовно
токсичність домішок	Не застосовно
інше	Не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовно

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)  
Танасова І.М.  
(П. І. Б.)



**REPORT  
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - registration number):	Dolutegravir tablets  (each film coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to Dolutegravir 50 mg)
1) type of medicinal product submitted or planned for registration	Generic Product
2) Conducted researches so if not, justify	No. as this product is a generic drug and non clinical data available on basis of public domain studies for this product
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Not applicable
2) secondary pharmacodynamics	Not applicable
3) safety pharmacology	Not applicable
4) pharmacodynamics interactions	Not applicable
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Not applicable
2) absorption	Not applicable
3) distribution	Not applicable
4) metabolism	Not applicable
5) elimination	Not applicable
5) pharmacokinetic interactions (preclinical)	Not applicable
6) other pharmacokinetic studies	Not applicable
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	Not applicable
2) toxicity in case of repeated doses	Not applicable

3) genotoxicity: in vitro	Not applicable
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	Not applicable
3) carcinogenicity:	Not applicable
long-term studies	Not applicable
short-term studies or medium duration studies	Not applicable
additional researches	Not applicable
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	Not applicable
impact on fertility and early embryonic development	Not applicable
Embryotoxicity	Not applicable
prenatal and postnatal toxicity	Not applicable
studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	Not applicable
4) local tolerability	Not applicable
5) additional toxicity studies:	Not applicable
antigenicity (antibody formation)	Not applicable
immunotoxicity	Not applicable
study of mechanisms of action	Not applicable
drug addiction	Not applicable
metabolite toxicity	Not applicable
toxicity of impurities	Not applicable
Other	
5. Conclusions on preclinical study	Not applicable

Applicant (owner of  
registration certificate)

Anurag  
Agrawal

(signature)

Anurag Agrawal  
Senior General Manager,  
Regulatory and Business Continuity  
(Name)

Digitally signed by Anurag Agrawal  
DN: cn=Anurag Agrawal, o=Sun Pharmaceutical  
Industries Limited, ou=Regulatory Affairs and  
Business Continuity,  
email=anurag.agrawal@sunpharma.com, c=IN  
Date: 2021.12.07 12:28:24 +05'30'



**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Долутегравір Таблетки 50 мг
2. Заявник	Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед
3. Виробник	Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед
4. Проведені дослідження:	<b>так</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двохетапне перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим введенням дози таблеток Долутегравіру 50 мг у здорових дорослих добровольців натщесерце НОМЕР ПРОТОКОЛУ: DLG_50T_0600_17
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	Дати етапів дослідження: ПЕРІОД I : 09 січня 2018 року - 13 січня 2018 року ПЕРІОД II: 16 січня 2018 – 20 січня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 42 (завершили дослідження 38)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом (Т) та референтним препаратом (R) у здорових дорослих пацієнтів натщесерце.  Вторинна ціль: Оцінити безпеку досліджуваного препарату (Т) та референтного препарату (R) у здорових дорослих пацієнтів
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилось як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома повторами, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності застосування однієї дози, таблеток Долутегравіру 50 мг (кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить Долутегравір натрію, еквівалентно

2

Долутеґравіру 50 мг), виробництва Sun Pharmaceutical Industries TOB Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh-173025, India, з таблетками Tivicay® (долутеґравір) 50 мг (кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить долутеґравір натрію, еквівалентний 50 мг долутеґравіру), виробництва GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709, зроблено в Японії виготовлено для ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC 27709 у здорових дорослих пацієнтів натщесерце.

У цьому дослідженні суб'єкти слугували власним контролем.

Сорок два (42) здорових дорослих добровольці, які відповідали всім критеріям включення та жодному з критеріїв виключення, описаних у протоколі, були зареєстровані в дослідженні. Тридцять вісім (38) учасників завершили дослідження. (Докладніше див. у розділі 10.1).

Відповідна кількість суб'єктів із групи добровольців Відділення клінічної фармакології пройшла стандартизовану процедуру скринінгу з 14 грудня 2017 р. по 5 січня 2018 р., як описано в розділі 9.3 «Відбір досліджуваної популяції» звіту.

Суб'єкти були прийняті та розміщені у Відділенні клінічної фармакології задовго до встановленого часу, і вимога щодо принаймні 10 годин голодування перед введенням дози була виконана для всіх суб'єктів у кожному періоді дослідження. Суб'єкти виписувалися приблизно через 48 годин після введення тестового (T) або контрольного (R) препарату протягом кожного періоду дослідження.

Для періоду I 42 суб'єкти були прийняті 09.01.2018 і були розміщені в Відділі клінічної фармакології. Було виписано 42 особи 12.01.2018.

Для періоду II 38 суб'єктів 16 січня 2018 р. були прийняті і були розміщені у Відділенні клінічної фармакології. 38 осіб було виписано 19.01.2018.

У періоді II, суб'єкти № 10 і 37 були виключені з дослідження 16 січня 2018 року через невідповідність вимогам дослідження (тест на зловживання наркотиками виявив позитивний результат на канабіноїди), а суб'єкти №. 20 і 21 були виключені з дослідження 16.01.2018 через особисті причини в періоді II.

Отже, тридцять вісім (38) суб'єктів завершили дослідження.

Обидва періоди були відокремлені один від одного періодом розриву 07 (сім) днів.

У дослідженні було зареєстровано одну (01) побічну подію. Докладніше див. у таблиці 14.3.1 А, 14.3.1 С і розділі 12.2.

Тривалість дозування, графік прийому їжі, тривалість обмеження води описані в розділі 9.4.5 «Вибір і час введення дози для кожного періоду».

Зразки крові були зібрані та оброблені, як описано в розділі 9.5.4 «Вимірювання концентрації ліків» звіту.

Під час дослідження оцінювали такі параметри безпеки, як вітальні показники, ЕКГ (електрокардіограму), індекс маси тіла (ІМТ), рентген грудної клітки (якщо необхідно), клінічне обстеження, медична історія та історія лікування, а також клінічні лабораторні тести (гематологію, біохімічні параметри, серологічні показники і аналіз сечі) на початковому етапі.

Моніторинг побічних явищ проводився протягом усього дослідження.

	<p>Лабораторні параметри печінкового профілю (AST, ALT), біохімії (BUN, креатинін), аналізу сечі та гематології повторювали наприкінці дослідження приблизно через 72 000 годин після дози періоду II та/або під час наступного візиту.</p> <p>Параметри безпеки вітальних показників, клінічного обстеження, історії хвороби обговорюються в Розділі 9.5.1 «Оцінка фармакокінетики та вимірювання безпеки та блок-схема» звіту. Лабораторні вимірювання, проведені в дослідженні, обговорюються в розділі 12.4 «Клінічна лабораторна оцінка» звіту.</p>															
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єкт може бути включеним за умови:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вік від 18 до 45 років.</li> <li>- Індекс маси тіла від &gt;18,5 до &lt; 30,0 кг/м<sup>2</sup></li> <li>- Добровільно дав письмову інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.</li> <li>- Мали нормальний стан здоров'я, що було визначено за даними історії хвороби та фізичного огляду суб'єктів, проведеного протягом 28 днів до початку дослідження.</li> <li>- Рівень гемоглобіну: чоловіки - <math>\geq 12,0</math> г/дл.</li> <li>- Суб'єкти повинні мати клінічно прийнятні результати для всіх параметрів скринінгу.</li> </ul> <p>Жодних відхилень у цьому плані не було.</p>															
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="576 1323 826 1543"> <p>Назва препарату</p> </td> <td data-bbox="826 1323 874 1543"> <p>:</p> </td> <td data-bbox="874 1323 1465 1543"> <p>Dolutegravir tablets 50 mg (each film coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to Dolutegravir 50 mg)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1543 826 1709"> <p>Вироблено</p> </td> <td data-bbox="826 1543 874 1709"> <p>:</p> </td> <td data-bbox="874 1543 1465 1709"> <p>Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh-173025, India</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1709 826 1821"> <p>Lot No./Batch No.</p> </td> <td data-bbox="826 1709 874 1821"> <p>:</p> </td> <td data-bbox="874 1709 1465 1821"> <p>2889198</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1821 826 1933"> <p>Дата виготовлення</p> </td> <td data-bbox="826 1821 874 1933"> <p>:</p> </td> <td data-bbox="874 1821 1465 1933"> <p>07/2017</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1933 826 2042"> <p>Термін придатності</p> </td> <td data-bbox="826 1933 874 2042"> <p>:</p> </td> <td data-bbox="874 1933 1465 2042"> <p>06/2020</p> </td> </tr> </table>	<p>Назва препарату</p>	<p>:</p>	<p>Dolutegravir tablets 50 mg (each film coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to Dolutegravir 50 mg)</p>	<p>Вироблено</p>	<p>:</p>	<p>Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh-173025, India</p>	<p>Lot No./Batch No.</p>	<p>:</p>	<p>2889198</p>	<p>Дата виготовлення</p>	<p>:</p>	<p>07/2017</p>	<p>Термін придатності</p>	<p>:</p>	<p>06/2020</p>
<p>Назва препарату</p>	<p>:</p>	<p>Dolutegravir tablets 50 mg (each film coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to Dolutegravir 50 mg)</p>														
<p>Вироблено</p>	<p>:</p>	<p>Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh-173025, India</p>														
<p>Lot No./Batch No.</p>	<p>:</p>	<p>2889198</p>														
<p>Дата виготовлення</p>	<p>:</p>	<p>07/2017</p>														
<p>Термін придатності</p>	<p>:</p>	<p>06/2020</p>														

	Розмір упаковки	150000 tablets
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний (R)	
	Назва препарату	: Tivicay® (dolutegravir) Tablets 50 mg (each film-coated tablet contains Dolutegravir Sodium equivalent to 50 mg of dolutegravir)
	Вироблено	: GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709; Made in Japan
	Вироблено для	: ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC 27709
	Lot No./Batch No.	: 6ZP6123
	Термін придатності	: APR2018
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктам було надано вказівку не приймати жодних ліків, включаючи вітаміни, рослинні препарати, оральні контрацептиви та безрецептурні ліки (OTC) за 30 днів до початку дослідження. Під час скринінгу їм було надано вказівку не приймати ліки, що відпускаються за рецептом, рослинні препарати та безрецептурні ліки до завершення дослідження.</p> <p>В інтересах безпеки суб'єкта та прийнятних стандартів медичного обслуговування дослідникам або медичним працівникам було дозволено призначати лікування(а) на власний розсуд.</p> <p>Взаємодія між ліками та захворюваннями не застосовується до дослідження, оскільки дослідження проводилося на здорових суб'єктах. Для побічних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, було призначено супутнє лікування, яке не мало відомої взаємодії з досліджуваним препаратом.</p>	

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Наступні фармакокінетичні параметри планувалося розрахувати для Dolutegravir за допомогою Phoenix® WinNonlin® 6.3 або вище:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• AUC0-t, AUClast: Площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (від нульового часу до останньої вимірної концентрації), розрахована методом лінійної трапеції.</li><li>• AUC0-∞, AUCINF_obs: Площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (від нуля до нескінченності). AUC0-∞ розраховували як суму AUC0-t плюс відношення останньої вимірної концентрації в плазмі до константи швидкості виведення.</li><li>• AUC % Extrapol: Це був відсоток екстрапольованої площі під кривою залежності концентрації в плазмі від часу від останньої вимірної концентрації до нескінченності. Його розраховували як <math>[(AUC0-∞ - AUC0-t)/AUC0-∞] * 100</math></li><li>• Cmax: максимальна вимірня концентрація в плазмі за вказаний проміжок часу.</li><li>• Tmax: час досягнення максимальної вимірної концентрації в плазмі. Якщо максимальне значення виникало в більш ніж один момент часу, Tmax визначався як перший момент часу з цим значенням.</li><li>• Kel, Lambda_z: уявна константа кінцевої швидкості елімінації першого порядку, розрахована на основі напівлогарифмічного графіка залежності концентрації в плазмі від часу. Параметр був розрахований шляхом лінійного регресійного аналізу найменших квадратів з використанням максимальної кількості точок у кінцевій лінійній фазі журналу. (наприклад, три або більше ненульових плазмових концентрацій).</li><li>• T1/2, HL_Lambda_z: уявна константа кінцевої швидкості елімінації періоду напіввиведення, розрахована як <math>0.693/Kel</math>.</li></ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>За суб'єктами дослідження протягом усього періоду дослідження спостерігали на наявність побічних явищ.</p>

	<p>Суб'єктів цілеспрямовано запитували про їх самопочуття після госпіталізації, перед введенням дози, приблизно через 3, 8, 12, 24, 36 годин після дози, перед випискою та під час амбулаторного візиту, тобто, через 72 години кожного періоду. Лікування будь-якої несприятливої події проводилося лікарем на місці дослідження.</p> <p>Головний дослідник або кваліфікований медичний працівник був доступний у дослідницькому центрі протягом усього періоду дослідження. У дослідницькому центрі була доступна повна реанімація, включаючи дефібрилятор постійного струму та ендотрахеальну інтубацію.</p> <p>Показники життєдіяльності (температура тіла, АТ у положенні сидячи та променевий пульс) реєстрували після госпіталізації, перед введенням дози (протягом 2,0 години) і через 3, 8, 24 години в межах <math>\pm 2,0</math> години) і перед випискою в кожному періоді.</p>
18. Статистичні методи	Вищевказані заплановані фармакокінетичні параметри були розраховані для Долутегравіру з використанням Phoenix® WinNonlin® 6.3.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом п'ятдесят п'ять (55) суб'єктів повідомили про презентацію ICF 9 січня 2018 р. З 55 суб'єктів сорок два (42) суб'єкти погодилися взяти участь і відповідали критеріям включення та жодному з критеріїв виключення, як зазначено в протоколі, не були зареєстровані в дослідженні.</p> <p>Тридцять вісім (38) учасників завершили дослідження.</p> <p>Суб'єкти № 20 та 21 були вибули в II періоді дослідження 16 січня 2018 року з особистих причин. Суб'єкти № 10 і 37 були вилучені в період II дослідження 16 січня 2018 року через невідповідність вимогам дослідження (тест на зловживання наркотиками виявив позитивний результат на канабіноїди).</p>
20. Результати ефективності	Співвідношення середніх квадратів (з 90% довірчими інтервалами) для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-t</sub> і AUC <sub>0-</sub>

	<p><math>\infty</math> становили 106,00 % (98,36 % – 114,24 %), 101,69 % (94,03 % – 109,98 %) і 101,64 % (94,13 % – 109,76 %) відповідно для Долутегравіру. Середні значення <math>T_{max}</math> для еталонного та тестового препаратів становили 2,4233 години та 2,0986 години відповідно для Долутегравіру.</p> <p>Для WHO: 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень досліджуваного (Т) і еталонного (R) препарату (середнє значення за методом найменших квадратів) для фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> становив від 80% до 125% для логарифмічно перетворених даних.</p> <p>Для МСС: 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень досліджуваного (Т) і еталонного (R) препаратів (середнє значення за методом найменших квадратів) для фармакокінетичного параметра <math>C_{max}</math> становило від 75% до 133% для логарифмічних даних. 90% довірчий інтервал для співвідношення тестового (Т) і еталонного (R) середніх значень препаратів (середнє значення за методом найменших квадратів) для гармонокінетичного параметра <math>AUC_{0-t}</math> становив від 80% до 125% для логарифмічних даних.</p> <p><b>На основі результатів, тестовий (Т) препарат є біоеквівалентним референтному (R) препарату.</b></p>
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний (Т) та референтний (R) препарати добре переносилися суб'єктами дослідження. У дослідженні було зареєстровано одну (01) побічну подію. Повідомлялося про одну побічну подію у вигляді головного болю в групі референтного препарату в I періоді. Вважалося, що ця подія мала можливий зв'язок з досліджуваним препаратом, і суб'єкт одужав без наслідків. Подія було оцінено як середньої тяжкості та несерйозну.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Для WHO: 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень досліджуваного (Т) і еталонного (R) препарату (середнє значення за методом найменших квадратів) для фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> становив від 80% до 125% для логарифмічно перетворених даних.</p>

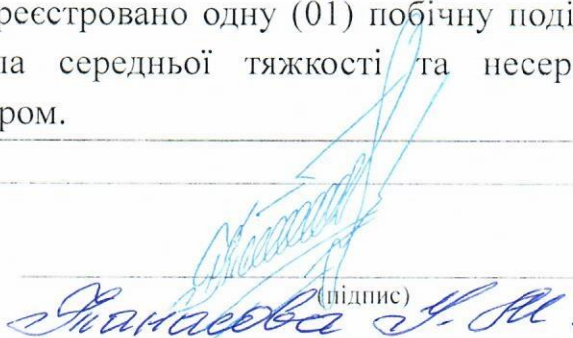
Для МСС: 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх значень досліджуваного (Т) і еталонного (R) препаратів (середнє значення за методом найменших квадратів) для фармакокінетичного параметра C<sub>max</sub> становило від 75% до 133% для логарифмічних даних. 90% довірчий інтервал для співвідношення тестового (Т) і еталонного (R) середніх значень препаратів (середнє значення за методом найменших квадратів) для гармонокінетичного параметра AUC<sub>0-t</sub> становив від 80% до 125% для логарифмічних даних. На основі результатів, тестовий (Т) препарат є біоеквівалентним референтному (R) препарату.

На основі цих результатів одноразова пероральна доза досліджуваних препаратів (таблетки долутегравіру 50 мг), виготовлених компанією Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Paonta Sahib, District Sirmour Himachal Pradesh-173025 India and Reference product (R) Tivicay® (dolutegravir) Таблетки 50 мг Виробник: GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709 Зроблено в Японії, Вироблено для: ViiV Healthcare RTP, NC 27709 є біоеквівалентними в здорових дорослих людей в умовах голодування.

Тестовий (Т) і еталонний (R) продукти добре переносилися суб'єктами дослідження. У дослідженні було зареєстровано одну (01) побічну подію. Побічна дія була середньої тяжкості та несерйозною за характером.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



  
(П. І. Б.)