MACLEODS

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)	Талфатрекс-Е
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: V Так °Ні °якщо ні - обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності In-Vivo одноразової комбінованої фіксованої дози таблеток **Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг** (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) у порівнянні з таблетками **DESCOVY® (Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду) по 200 мг / 25 мг** (Gilead Sciences Inc., США) у здорових, дорослих добровольців, які перебувають в умовах натщесерце. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-2514-EmTa (F) -2018
1) вид лікарського засобу, для якого планувалася реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, закодований номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності In-Vivo одноразової комбінованої фіксованої дози таблеток **Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг** (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) у порівнянні з таблетками **DESCOVY® (Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду) по 200 мг / 25 мг** (Gilead Sciences Inc., США) у здорових, дорослих добровольців, які перебувають в умовах натщесерце. Кодований номер клінічного випробування: BEQ-2514-EmTa (F) -2018
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період клінічного	Тривалість клінічної фази: 19 серпня 2019 - 19 вересня 2019 Тривалість біоаналітичної фази: 30 серпня 2019 - 25 вересня 2019

випробування	Тривалість статистичної фази: 04 жовтня 2019
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Індія
9. Кількість добровольців дослідження	заплановано: 60 (запланованих та зарахованих) фактично: 55 (завершило)
10. Мета та вторинні завдання клінічного випробування	Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної пероральної біодоступності дослідження біоеквівалентності In-Vivo одноразової комбінованої фіксованої дози таблеток **Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг** (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) у порівнянні з таблетками **DESCOVY® (Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду) по 200 мг / 25 мг** (Gilead Sciences Inc., США) у здорових, дорослих добровольців, які перебувають в умовах натщесерце. Безпека: Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози комбінованої фіксованої дози таблеток Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг 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 60 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 - Талфатрекс-Е, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг / 25 мг Спосіб застосування: приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний препарат: DESCOVY® (Емтрицитабін та Тенофовір Алафенамід), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг / 25 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 $AUC_{0-\infty}$ Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду є підставою для надання висновку про біоеквівалентність Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду у препаратах R і T. 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 комбінованої фіксованої дози таблеток Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг при застосуванні здоровими, дорослими добровольцями натщесерце.
18.Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри (C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$) Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду аналізуються за допомогою моделі ANOVA. 90% довірчі інтервали для співвідношення обох середніх значень (середні геометричні), співвідношення T / R для кожного добровольця,% біодоступності та потужності. Оцінка фармакокінетичних параметрів та

<table>
<tr><td></td><td>статистичний аналіз виконуються за допомогою SAS® версії 9.4.</td></tr>
<tr><td>19.Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</td><td>Стать - Чоловіки
Вік від 18 до 45 років
Раса - азіатський індійський чоловік</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>90% довірчі інтервали в логарифмічно перетворених параметрах зведені нижче:
Середнє геометричне, коефіцієнт, потужність та 90% довірчий інтервал для Емтрицитабіну (N = 55 добровольців)
<table>
<tr><th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th><th colspan="2">Середнє геометричне</th><th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th><th rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)</th><th rowspan="2">Потужність (%)</th><th colspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th></tr>
<tr><th>Референтний ЛЗ (R)</th><th>Досліджуваний ЛЗ (T)</th><th>Нижній</th><th>Вищий</th></tr>
<tr><td>Cmax (нг / мл)</td><td>2633.634</td><td>2783.464</td><td>105.69</td><td>17.90</td><td>100.00</td><td>99.86</td><td>111.86</td></tr>
<tr><td>AUC0-t (нг * год / мл)</td><td>12891.050</td><td>13167.012</td><td>102.14</td><td>9.17</td><td>100.00</td><td>99.20</td><td>105.17</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞ (нг * год / мл)</td><td>13253.064</td><td>13544.960</td><td>102.20</td><td>8.82</td><td>100.00</td><td>99.37</td><td>105.12</td></tr>
</table>
Середнє геометричне, коефіцієнт, внутрішньо-суб'єктна варіабельність, потужність та 90% довірчий інтервал для Тенофовіру алафенаміду (N = 55 добровольців)
<table>
<tr><th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th><th colspan="2">Середнє геометричне</th><th rowspan="2">Співвідношення (T/R) (%)</th><th rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)</th><th rowspan="2">Потужність (%)</th><th colspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th></tr>
<tr><th>Референтний ЛЗ (R)</th><th>Досліджуваний ЛЗ (T)</th><th>Нижній</th><th>Вищий</th></tr>
<tr><td>Cmax (нг / мл)</td><td>365.696</td><td>372.255</td><td>101.79</td><td>32.40</td><td>97.62</td><td>92.02</td><td>112.60</td></tr>
<tr><td>AUC0-t (нг * год / мл)</td><td>224.796</td><td>235.898</td><td>104.94</td><td>26.48</td><td>99.66</td><td>96.57</td><td>114.04</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>• Три добровольця (добровольці № 04, 22 та 53) зазнали небажаних явищ під час проведення дослідження.
• Після дослідження повідомлялося про небажані явища для шістнадцяти добровольців (добровольці № 03, 08, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 30, 32, 35, 41, 43, 52 та 53) .</td></tr>
<tr><td>22. Висновок</td><td>90% довірчі інтервали для співвідношення (Досліджуваний ЛЗ / Референтний ЛЗ) C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду знаходились у допустимих межах біоеквівалентності 80,00 % - 125,00 %.
Таким чином, зроблено висновок, що випробуваний ЛЗ, фіксована доза комбінації таблеток Емтрицитабіну та Тенофовіру алафенаміду по 200 мг / 25 мг (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) є біоеквівалентим референтному перепарату, DESCOVY® (емтрицитабін та тенофовір алафенамід) таблетки по 200 мг / 25 мг (Gilead Sciences Inc., США) у здорових, дорослих добровольців натщесерце.</td></tr>
</table>

Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» _____Пан Віджай Бадекар

Додаток 29
до Порядку експертизи
матеріалів/коштів для
реєстрації лікарських засобів,
які подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію),
а також перевірки подачі/змін
до реєстраційних матеріалів
під час періоду реєстрації/сертифікації
(Розділ IV, пункт 4

ЗВІТ

про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	Талфатрекс-Е
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	о Так √ Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

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

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

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»

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

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»
6) 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»

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

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

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94