

000001

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):	<b>Тенофовіру алафенамід</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.</p> <p>Референтний лікарський засіб: Vemlidy (теніфовіру алафенамід; Gilead Sciences Inc.).</p>
2) проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
<p>Додаткові доклінічні дослідження не проводились і не вважаються необхідними для цієї заяви на державну реєстрацію генеричного лікарського засобу.</p> <p>Представлений заявником лікарський засіб Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, подібний до референтного лікарського засобу Vemlidy (Gilead Sciences Inc.) за складом активної речовини та призначений для лікування хронічного вірусного гепатиту В у дорослих із компенсованим захворюванням печінки. Тенофовір фосфорилується внутрішньоклітинно до активного метаболіту тенофовіру дифосфату, який є нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази, що діє шляхом конкурентної взаємодії з природним субстратом дезоксиаденозин 5'-трифосфатом. Зокрема, через відсутність 3'-гідроксильної групи тенофовіру дифосфат спричиняє передчасний обрив ланцюга після включення у вірусну ДНК, що формується за допомогою зворотної транскриптази вірусу гепатиту В (HBV).</p> <p>Доклінічну фармакологію та токсикологію тенофовіру алафенаміду fumarату та тенофовіру оцінювали за результатами досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, опублікованими у відкритому доступі, включаючи першоджерела та документи для подання у регуляторні органи. Хоча не завжди повідомлялося про відповідність вимогам GLP, ці дані вважалися належними для схвалення регуляторними органами. Тому вони вважаються прийнятними для підтвердження безпеки представленого заявником препарату тенофовіру алафенаміду в таблетках. Додатковий пошук у мережі Інтернет включав базу даних Національної медичної бібліотеки США (MEDLINE/TOXLINE), починаючи з 1965 року. Під час проведення такого пошуку були використані терміни «теніфовіру</p>	

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ  
ДОСТОВІРНІСТЬ  
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ  
КІВЛЮК ІС Н.В.



алафенамід фумарат» (CAS # 1392275-56-7), «тенофовір» (CAS # 147127-20-6) та загальноприйнятні синоніми. Пошук було завершено 9 лютого 2021 року.

Тенофовіру алафенамід 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 при застосуванні даного лікарського засобу. Таким чином, додаткові доклінічні дослідження не вважаються необхідними для підтвердження цієї заяви на державну реєстрацію лікарського засобу Тенофовіру алафенамід (таблетки 25 мг) виробництва Mylan Laboratories Limited.

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

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



000003

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

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ підпис

Ashutosh Kumar,  
(П.І.Б.)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО  
ЗГІДНО З ОРГІНАЛОМ  
ДОСТОВІРНІСТЬ  
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ  
МІНДРАКІС Н.В.



000004

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):	Tenofovir Alafenamide
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 No. 460.  Reference medicinal product: Vemlidy (tenofovir alafenamide: Gilead Sciences Inc.)
<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 Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg formulation is similar to the reference product Vemlidy (Gilead Sciences Inc) in terms of composition of the active substance and is indicated for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in adults with compensated liver disease. Tenofovir is phosphorylated intracellularly to the active metabolite tenofovir diphosphate which is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor by competitive interaction with the natural substrate, deoxyadenosine 5'-triphosphate. Specifically, due to the lack of a 3'-hydroxyl group, tenofovir diphosphate causes premature chain termination following incorporation into nascent viral DNA by the hepatitis B virus (HBV) reverse transcriptase.</p> <p>The nonclinical pharmacology and toxicology of tenofovir alafenamide fumarate, and tenofovir were 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. Although GLP-compliance was not always reported, these data were considered adequate to support regulatory approval. They are therefore considered acceptable to support the safety of the applicant's tenofovir alafenamide tablets. Additional searches of the internet</p>	

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
Н.В.КІНАУРІС



000005

included the US National Library of Medicine database (MEDLINE/TOXLINE) back to 1965. Tenofovir alafenamide fumarate (CAS# 1392275-56-7), tenofovir (CAS# 147127-20-6), and common synonyms for these were used in the conduction of these searches. These searches were completed October 29, 2024.

Tenofovir alafenamide 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 nonclinical studies are deemed necessary in support of this application for Mylan's Tenofovir Alafenamide (25 mg) tablet.

2. Pharmacology: <i>(summary from literature)</i>	-
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics: <i>(summary from literature)</i>	-
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) Repeat dose toxicity	-

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000006

3) Genotoxicity: in vitro and in vivo	-
4) Carcinogenicity:	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	-
effects on fertility and early embryonic development	-
6) Local tolerance	-
7) Other 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	-

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

See Electronic Signature Manifest  
(signature)

Ashutosh Kumar  
(full name)

ІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000007

Document Name : Nonclinical Overview - 004099976

Title : Annex 29 2024

Version : 2.0, CURRENT

Status : Approved

## Electronic Signature

User	Date (EST)	Justification
Ashutosh Kumar	30-Oct-2024 08:53:23	Author

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
Н.В.КІНАУРІС



000008

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)	<b>Тенофовіру алафенамід</b>
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: Vemlidy (тенфовіру алафенамід; Gilead Sciences Inc.).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите збалансоване рандомізоване перехресне з двома періодами, двома послідовностями дослідження біоеквівалентності одноразової дози двох препаратів – Тенофовіру алафенаміду, таблетки 25 мг, виробництва Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія, і Vemlidy <sup>®</sup> (тенфовіру алафенамід), таблетки 25 мг, виробництва Gilead Sciences Inc., Фостер-Сіті, Каліфорнія 94404, США, при прийомі натще здоровими дорослими добровольцями. Проект № C16410.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 липня 2017 р. по 26 липня 2017 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

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



000009

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: 72 здорових добровольців. Фактична: 70 здорових добровольців.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета даного дослідження: оцінити біоеквівалентність препарату Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, виробництва Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія, і Vemlidy® (теніфовіру алафенамід), таблетки 25 мг, виробництва Gilead Sciences Inc., Фостер-Сіті, Каліфорнія 94404, США, при пероральному прийомі натще здоровими дорослими добровольцями.</p> <p>Вторинна ціль: моніторинг побічних ефектів і забезпечення безпеки досліджуваних.</p>
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 добровольцями.
12. Основні критерії включення	<p>Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва значення включно). Індекс маси тіла <math>\geq 18,5 \text{ кг/м}^2</math> і <math>\leq 24,9 \text{ кг/м}^2</math>, маса тіла <math>\geq 50,00 \text{ кг}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Добровольці з хорошим загальним станом здоров'я, відсутністю клінічно значущих захворювань, визначених шляхом збору детального медичного анамнезу, повного фізикального обстеження та лабораторного скринінгу, проведених протягом 21 дня до початку прийому лікарських засобів у період 1.</li> <li>Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва значення включно).</li> <li>Індекс маси тіла <math>\geq 18,5 \text{ кг/м}^2</math> і <math>\leq 24,9 \text{ кг/м}^2</math>, маса тіла <math>\geq 50,00 \text{ кг}</math>.</li> <li>Розглядалась участь добровольців, клінічні лабораторні показники яких були в межах нормальних значень, а участь добровольців з клінічно незначущими клінічними лабораторними показниками розглядалась лише у рідкісних випадках у разі достатнього обґрунтування.</li> <li>Добровольці, які не приймали будь-яких лікарських засобів або рослинних препаратів, зазначених як протипоказані у маркуванні інноваційного лікарського засобу.</li> <li>Нормальні результати ЕКГ, рентгенографії грудної клітки та показники життєво важливих функцій.</li> <li>Некурящі та особи, які не вживають алкоголь.</li> </ul>

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



000010

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Добровольці, здатні ефективно спілкуватися та готові надати інформовану згоду.</li> <li>Добровольці, готові дотримуватися вимог протоколу, що підтверджується інформованою згодою, схваленою Незалежним комітетом з етики.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тенофовіру алафенамід, таблетки, 25 мг, перорально, одноразово (1 × 25 мг).</p> <p>У день прийому відповідно до плану рандомізації здорові добровольці у положенні сидячи приймали одноразову дозу або досліджуваного лікарського засобу (А), або референтного лікарського засобу (В), запиваючи 240 мл води кімнатної температури.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Vemlidy® (тенофовіру алафенамід), таблетки, 25 мг, перорально, одноразово (1 × 25 мг).</p> <p>У день прийому відповідно до плану рандомізації здорові добровольці у положенні сидячи приймали одноразову дозу або досліджуваного лікарського засобу (А), або референтного лікарського засобу (В), запиваючи 240 мл води кімнатної температури.</p>
15. Супутня терапія	Жоден з досліджуваних не приймав супутніх лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетику кожного лікарського засобу оцінювали шляхом визначення біодоступності тенофовіру алафенаміду та тенофовіру в плазмі крові.</p> <p>Оскільки метою дослідження було порівняти та оцінити біоеквівалентність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного та референтного препаратів тенофовіру алафенаміду, таблеток 25 мг, 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-\infty}</math>.</p> <p>Вторинні змінні: <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{el}</math> та <math>AUC\%_{Extrap\ obs}</math>.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу (А) і референтного лікарського засобу (В) при застосуванні натще встановлювалась, якщо 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень за методом найменших квадратів логарифмічно-трансформованих <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> тенофовіру алафенаміду досліджуваного та референтного лікарського засобу потрапляли у діапазон прийнятних значень 80,00 %–125,00 %.</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

ПОВЕРЛЕНО  
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ  
 ДОСТОВІРНІСТЬ  
 ПЕРЕНЯТТЮ ЗАСВІАЧУЮ  
 КИЇВУРСЬКІ Н.В.



000011

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>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Клінічне обстеження проводилось перед включенням у дослідження, перед виключенням з дослідження. Крім того, під час оцінки побічних ефектів було проведено клінічне обстеження досліджуваного номер 60.</p> <p>Артеріальний тиск, частоту пульсу та оральну температуру вимірювали перед включенням у дослідження, перед прийомом лікарського засобу та перед виключенням з дослідження у кожному періоді дослідження.</p> <p>Артеріальний тиск та частоту пульсу вимірювали через 1, 2 та 3 години (у межах <math>\pm</math> 45 хвилин) після прийому лікарського засобу в кожному періоді дослідження.</p> <p>ЕКГ реєстрували перед завершенням останнього періоду.</p> <p>Для безпеки досліджуваних наприкінці дослідження відбирали зразки крові (приблизно 8 мл крові).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Під час фармакокінетичного та статистичного аналізу для оцінки фармакокінетичних параметрів тенофовіру алафенаміду та тенофовіру використовували фактичний час відбору зразків крові, який обчислювали за допомогою некомпартментної моделі програми Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup> версії 6.3.</p> <p>Логарифмічно трансформовані фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> тенофовіру алафенаміду та тенофовіру піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA) з використанням SAS<sup>®</sup> 9.2. Модель ANOVA включала послідовність, лікарський засіб і період як фіксовані ефекти, а здорового добровольця (послідовність) як випадковий ефект.</p> <p>Період та ефекти лікування/лікарського засобу досліджували з 5 % рівнем значущості.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Проведено скринінг достатньої кількості добровольців, які бажали взяти участь у дослідженні. У дослідження були включені 72 добровольця + 3 додаткових добровольців (резерв-I III, IV) індійсько-азіатської раси.</p> <p>Були відібрані особи чоловічої статі, некурячі; середній вік становив 29 років, мінімальний вік – 18 років, а максимальний вік – 44 роки; середній зріст становив 168,4 см, маса тіла – 64,74 кг.</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  
 ДОСТОВІРНІСТЬ  
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ  
 КИІВАВІС Н.В.



000012

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

Середні значення і стандартні відхилення (СВ) фармакокінетичних параметрів, визначені для досліджуваного (А) і референтного (В) лікарського засобу, наведено нижче.

**Для Тенофовіру алафенаміду**

Параметр (одиниці)	Геометричне середнє за методом найменших квадратів				90 % довірчі інтервали (А порівняно з В)	(А/В) %	Внутрішнього коефіцієнта CV %	Апостеріорна потужність (%)
	Досліджуваній ЛЗ (А)	N	Референтний ЛЗ (В)	N				
C <sub>max</sub> (нг/мл)	382,683	70	394,312	70	88,43-106,52	97,1	33,9	98,9
AUC <sub>0-4</sub> (нг*год/мл)	220,714	70	222,928	70	91,45-107,18	99,0	28,7	99,8
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)	228,581	68	230,271	69	91,78-107,36	99,3	27,9	99,8

20. Результати ефективності

**Для тенофовіру**

Параметр (одиниці)	Геометричне середнє за методом найменших квадратів				90 % довірчі інтервали (А порівняно з В)	(А/В) %	Внутрішнього коефіцієнта CV %	Апостеріорна потужність (%)
	Досліджуваній ЛЗ (А)	N	Референтний ЛЗ (В)	N				
C <sub>max</sub> (нг/мл)	7,919	70	7,636	70	97,69-110,08	103,7	21,4	100,0
AUC <sub>0-4</sub> (нг*год/мл)	191,667	70	185,164	70	97,75-109,61	103,5	20,5	100,0
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*год/мл)	264,390	70	251,216	70	99,38-111,46	105,2	20,6	100,0

Досліджуваний лікарський засіб (А) Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, виробництва Майлан Лабораторіс Лімітед, Індія, при прийомі натще відповідав критеріям біоеквівалентності з референтним лікарським засобом (В) Vemlidy<sup>®</sup> (тенофовіру алафенамід), таблетки 25 мг, виробництва Gilead Sciences, Inc., Фостер-Сіті, Каліфорнія 94404, США.

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

ЗГОДНО З ОРГІНАЛОМ  
 ДОСТОВІРНІСТЬ  
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ  
 КИІВАУРС Н.В.



000013

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

21. Результати безпеки	<p>Протягом усього дослідження було повідомлено про два побічних ефекти (один – у періоді 1 перебування в стаціонарі та один під час оцінки безпеки після дослідження).</p> <p>Усі зареєстровані побічні ефекти за характером були легкого ступеня і, можливо, були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>З двох побічних ефектів, один, зареєстрований у період 1 перебування в стаціонарі, зник без наслідків. Один побічний ефект після дослідження у досліджуваного номер 19 завершився 26 липня 2017 року.</p> <p>Під час дослідження та оцінки безпеки після дослідження не зареєстровано серйозних побічних ефектів та летальних випадків. У даному дослідженні одноразова доза лікарського засобу Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, добре переносилась здоровими добровольцями при прийомі натще.</p> <p>Виходячи з оцінки безпеки, досліджуваний лікарський засіб (А) є таким же безпечним, як і референтний лікарський засіб (В).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний лікарський засіб (А) Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, виробництва Майлан Лабораторізі Лімітед, Індія, порівняно з референтним лікарським засобом (В) Vemlidy® (тенофовіру алафенамід), таблетки 25 мг, виробництва Gilead Sciences, Inc., Фостер-Сіті, Каліфорнія 94404, США, відповідав критеріям біоеквівалентності при прийомі натще.</p>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Anilkumar Datla,  
Головний менеджер РКДМ

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 ОРГІНАЛОМ  
ДОСТОВІРНІСТЬ  
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ  
КІНДІУС Н.В.





000014

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

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)	Tenofovir Alafenamide	
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: Vemlidy (tenofovir alafenamide: Gilead Sciences Inc.).	
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 Tenofovir Alafenamide tablets 25mg of Mylan Laboratories Limited, India with VEMLIDY® (Tenofovir Alafenamide) 25mg tablets of Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 in normal healthy adult human subjects under fasting conditions. Project Number: CI6410	
6. Clinical trial phase	Phase-I Bioequivalence studies	
7. Period of the clinical trial	from 17 <sup>th</sup> Jul 2017 till 26 <sup>th</sup> Jul 2017	
8. Countries where the clinical trial was conducted	India	
9. Number of study participants	planned: 72 subjects actual: 70 subjects	

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

І ДНО З ОРІГІНАЛОМ  
 Н.В.КІНАУРІС



10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>The Primary objective of the study is to evaluate the oral bioequivalence of Tenofovir Alafenamide tablets 25mg of Mylan Laboratories Limited, India with VEMLIDY® (Tenofovir Alafenamide) 25mg tablets of Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 in normal healthy adult human subjects under fasting conditions.</p> <p>The Secondary objective is to monitor the adverse events and to ensure the safety of the subjects.</p>
11. Design of the clinical trial	An open-label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, twosequence, single-dose, crossover oral bioequivalence study in normal healthy adult human subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal healthy adult human subjects aged between 18 to 45 years (inclusive of both). Body mass index of <math>\geq 18.5</math> kg/m<sup>2</sup> and <math>\leq 24.9</math> kg/m<sup>2</sup>, weight <math>\geq 50.00</math> kg.</li> <li>• Subjects who were not taking any of the drugs or herbal products contraindicated on the innovator product labelling.</li> <li>• Non-Smokers &amp; Non-alcoholics.</li> </ul>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Tenofovir Alafenamide tablets 25mg, administered orally, single dose (1×25 mg).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Vemlidy® (Tenofovir Alafenamide) tablets 25mg, administered orally, single dose 25mg.
15. Concomitant therapy	None of the subjects received concomitant medication.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The pharmacokinetics of each formulation was evaluated by the estimation of bioavailability of Tenofovir alafenamide and Tenofovir in plasma. The following pharmacokinetic parameters were calculated.</p> <p>Primary Variables: C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub>.</p> <p>Secondary Variables: T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, Kel and AUC_%Extrap_obs.</p> <p>Bioequivalence of the test product (A) with that of the reference product (B) under fasting conditions will be concluded if the 90% confidence intervals of geometric least square mean ratio of the test and reference product falls within the acceptance range of 80.00 % – 125.00% for lntransformed C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-inf</sub> for Tenofovir Alafenamide.</p>

17. Safety evaluation criteria	<p>Clinical examination was performed before check-in, before check-out.</p> <p>Blood pressure, radial pulse rate and oral temperature were measured before check-in, before dosing and before check out in each period of the study. Blood pressure and radial pulse rate were measured at 1, 2 and 3 hours (within <math>\pm</math> 45 minutes) after dosing in each period of the study. ECG was recorded before check-out of the last period. For safety of the subjects, a blood sample (about 08 mL of blood) was collected at the end of the study.</p>																																								
18. Statistical methods	<p>For pharmacokinetic and statistical analysis, actual time of blood sample collection were used for estimation of pharmacokinetic parameters, which was computed using non-compartmental model of Phoenix® WinNonlin® version 6.3 for Tenofovir Alafenamide and Tenofovir.</p> <p>The In-transformed pharmacokinetic parameters Cmax, AUC0-t and AUC0-inf of Tenofovir Alafenamide and Tenofovir were subjected to Analysis of Variance (ANOVA) using the SAS® 9.2. ANOVA model was included Sequence, Formulation, Period and Subject within sequence) as fixed effects.</p> <p>The period and treatment/formulation effects were tested at 5% level of significance.</p>																																								
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>72 subjects + 03 additional subjects (Standby-I III, IV) were enrolled into the study from Indian Asian race.</p> <p>Male human. Non-Smokers were selected, and Mean age was 29 and minimum age was 18 and Max age was 44 years, Mean Height was 168.4, Weight was 64.74.</p>																																								
20. Efficacy results	<p>The mean and SD of pharmacokinetic parameters estimated for test product (A) and reference product (B) were as follows:</p> <p><b>For Tenofovir Alafenamide:</b></p> <table border="1" data-bbox="518 1601 1444 1848"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="4">Geometric Least Squares Means</th> <th rowspan="2">90% Confidence Limits (A vs.B)</th> <th rowspan="2">(A/B) %</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV %</th> <th rowspan="2">Post-hoc Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test product (A)</th> <th>N</th> <th>Reference product (B)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>382.684</td> <td>70</td> <td>394.312</td> <td>70</td> <td>88.43 - 106.52</td> <td>97.1</td> <td>33.9</td> <td>98.9</td> </tr> <tr> <td>AUC0-t (ng.hr/mL)</td> <td>220.714</td> <td>70</td> <td>222.928</td> <td>70</td> <td>91.45 - 107.18</td> <td>99.0</td> <td>28.7</td> <td>99.8</td> </tr> <tr> <td>AUC0-inf (ng.hr/mL)</td> <td>227.221</td> <td>68</td> <td>230.271</td> <td>69</td> <td>91.28 - 106.67</td> <td>98.7</td> <td>27.7</td> <td>99.9</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (Units)	Geometric Least Squares Means				90% Confidence Limits (A vs.B)	(A/B) %	Intra Subject CV %	Post-hoc Power (%)	Test product (A)	N	Reference product (B)	N	Cmax (ng/mL)	382.684	70	394.312	70	88.43 - 106.52	97.1	33.9	98.9	AUC0-t (ng.hr/mL)	220.714	70	222.928	70	91.45 - 107.18	99.0	28.7	99.8	AUC0-inf (ng.hr/mL)	227.221	68	230.271	69	91.28 - 106.67	98.7	27.7	99.9
Parameters (Units)	Geometric Least Squares Means				90% Confidence Limits (A vs.B)	(A/B) %					Intra Subject CV %	Post-hoc Power (%)																													
	Test product (A)	N	Reference product (B)	N																																					
Cmax (ng/mL)	382.684	70	394.312	70	88.43 - 106.52	97.1	33.9	98.9																																	
AUC0-t (ng.hr/mL)	220.714	70	222.928	70	91.45 - 107.18	99.0	28.7	99.8																																	
AUC0-inf (ng.hr/mL)	227.221	68	230.271	69	91.28 - 106.67	98.7	27.7	99.9																																	

Parameters (Units)	Geometric Least Squares Means				90% Confidence Limits	(A/B) %	Intra Subject CV %	Post- hoc Power (%)
	Test Product (A)	N	Reference product (B)	N	(A vs B)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.919	70	7.636	70	97.69-110.08	103.7	21.4	100.0
AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	191.667	70	185.164	70	97.75-109.61	103.5	20.5	100.0
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.hr/mL)	264.390	70	251.216	70	99.38-111.46	105.2	20.6	100.0

The test product (A) Tenofovir Alafenamide tablets 25mg of Mylan Laboratories Limited, India when compared to the Reference product (B) VEMLIDY® (Tenofovir Alafenamide) 25 mg tablets of Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404, met the bioequivalence criteria under fasting conditions.

21. Safety results

A total of Two adverse events (One AE in period-1 in-house stay and One AE in post study safety evaluation) were reported during the entire study.  
All the reported AEs were mild in nature and possibly related to the study drug. Out of Two AE's, One period-1 in-house stay AE was resolved without sequel. One post study AE of subject number 19 was resolved on 26 Jul 2017.  
No SAEs and deaths were reported during the study and in post study safety assessment.  
In this study, a single dose of Tenofovir Alafenamide tablets 25mg was well tolerated in subjects under fasting condition.  
Based on the safety assessment, test product (A) is as safe as reference product (B).

22. Conclusion

The test product (A) Tenofovir Alafenamide tablets 25mg of Mylan Laboratories Limited, India when compared to the Reference product (B) VEMLIDY® (Tenofovir Alafenamide) 25 mg tablets of Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404, met the bioequivalence criteria under fasting conditions

**Anilkumar  
Datla**

Digitally signed by Anilkumar Datla  
DN: c=US, st=Pennsylvania, l=Canonsburg,  
2.5.4.97=LEIXG-254900ZZTSW7NL773X71,  
o=Viatis Inc., cn=Anilkumar Datla,  
email=Anilkumar.Datla@viatis.com  
Reason: I am approving this document  
Date: 2024.10.18 11:46:47 +05'30'

Applicant (Authorized by)

(signature)  
(Anilkumar 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

Г. АНОЗ ОРГІНАЛОН  
Н.В.КІНАУРІС

