

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):	ТАФНЕКСТ tenofovir alafenamide таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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:	<input checked="" type="checkbox"/> так Дослідження токсичності у разі повторних введень
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	Підгостре дослідження пероральної токсичності тенофовіру алафенаміду проводили на мишах (Swiss Albino) і щурах (Wistar) протягом 28 днів поспіль при трьох рівнях дози.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (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	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	З даних, отриманих в результаті досліджень Hetero Labs Limited підгострої токсичності, підгострої пероральної токсичності (28 днів), проведеної як щурами, так і мишами пероральним шляхом, було встановлено, що пероральне введення тенофовіру алафенаміду протягом 28 днів поспіль у дозах не спричиняло будь-яких суттєвих змін фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних параметрів при трьох різних рівнях дози після введення рекомендованих клінічних схем дозування у мишей (Swiss Albino) і щурів (Wistar) в експериментальних умовах.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сатеш Раджендра Прасад
(П.І.Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	ТАФНЕКСТ tenofovir alafenamide таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох лікарських засобів, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози препарату Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, у порівнянні з препаратом Вемліді® (Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг) виробництва Гілеад Сайенсиз, Інк., Фостер Сіті, СА 94404 здоровим суб'єктам натще. Проект No.: 0337-18
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 14.06.2018 – 18.06.2018 період II: 24.06.2018 – 28.06.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 74 фактична: 70
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату порівняно з референтним препаратом у нормальних, здорових, дорослих людей в умовах натще, та оцінити біоеквівалентність. Контролювати побічні реакції та забезпечувати безпеку випробовуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох лікарських засобів, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози здоровим суб'єктам натще.

12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років, що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м ² , які могли розуміти та виконувати процедури дослідження та після надання письмової інформованої згоди були зареєстровані на дослідження. У них не було жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих аномальних відхилень під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівських знімків грудної клітки (проекція ззаду-спереду).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру алафенамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Vemlidy [®] (Tenofovir Alafenamide), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; перорально
15. Супутня терапія	Суб'єктам було вказано не приймати/застосовувати будь-які ліки (призначені за рецептом та безрецептурні, включаючи лікарські засоби рослинного походження) протягом 14 днів до дозування періоду I та протягом дослідження (тобто після прийому дози в період I до останнього фармакокінетичного зразка періоду II). Однак суб'єкту №1001 було призначено ліки для лікування у нього побічних реакцій під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Для фармакокінетичної оцінки було взято загальну кількість 27 зразків крові за кожен період у часові моменти, зазначені в протоколі. Для отримання фармакокінетичних параметрів для тенофовіру алафенаміду та тенофовіру була використана стандартна некомпартментальна модель Phoenix [®] WinNonlin [®] Version 6.4 (Certara L.P.).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєвих показників, температури тіла в ротовій порожнині, електрокардіограм у 12 відведеннях (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (проекція ззаду-спереду), клінічних лабораторних показників (таких як гематологія, біохімія, аналіз сечі та імунологічні тести), суб'єктивна симптоматика та моніторинг побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані розраховані та зареєстровані для фармакокінетичних параметрів тенофовіру алафенаміду і тенофовіру. ANOVA, аналіз концентрації та співвідношення розраховують та повідомляють для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для тенофовіру алафенаміду і тенофовіру. Використовуючи два осторонні тести на біоеквівалентність, розраховують 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між препаратами та реєструють для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для тенофовіру алафенаміду і тенофовіру.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

У дослідженні було дозовано сімдесят чотири (74) суб'єкта, а сімдесят (70) суб'єктів були включені до оцінювання БЕ (чоловіки віком від 18 до 45 років азіатської раси, з індексом маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м²).

20. Результати ефективності

Всього 70 суб'єктів завершили дослідження та були розглянуті для фармакокінетичного аналізу.

Тенофовіру алафенамід
 Фармакокінетичні параметри тенофовіру алафенамиду для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:
 Описова статистика препаратів для тенофовіру алафенамиду (N = 70)

Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD	
	Test Product (T)	Reference Product (R)
T _{max} (h)*	0.417 (0.250 - 0.833)	0.426 (0.184 - 0.833)
C _{max} (ng/mL)	433.439 ± 205.7391	402.058 ± 173.1852
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	242.946 ± 119.3358	236.364 ± 110.6728
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	244.621 ± 119.4952	237.577 ± 111.5112 [^]
λ _z (1/h)	2.010 ± 0.4378	1.970 ± 0.4512 [^]
t _{1/2} (h)	0.365 ± 0.1006	0.372 ± 0.0918 [^]
AUC_%Extrap_obs (%)	0.799 ± 0.4096	0.918 ± 0.4739 [^]
R ² adjusted	0.989 ± 0.0297	0.993 ± 0.0075 [^]

*T_{max} is represented as median (min-max) value.

[^]N=69

Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для тенофовіру алафенамиду узагальнені в наступній таблиці:

Результати відносної біодоступності для тенофовіру алафенамиду (N = 70)

Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio			
lnC _{max}	390.579	367.748	106.2	97.95 - 115.16	29.3	99.8
lnAUC _{0-t}	218.249	213.957	102.0	95.50 - 108.96	23.7	100.00
lnAUC _{0-∞}	220.012	214.981	102.3	95.81 - 109.31	23.5	100.00

Тенофовір

Фармакокінетичні параметри тенофовіру для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:

Описова статистика препаратів для тенофовіру (N = 70)

Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD	
	Test Product (T)	Reference Product (R)
T _{max} (h)*	1.250 (0.833 - 3.517)	1.250 (0.833 - 3.000)
C _{max} (ng/mL)	10.533 ± 2.6746	10.779 ± 3.1577
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	227.600 ± 57.9891	229.594 ± 58.3966
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	336.925 ± 96.0305	342.023 ± 96.6836
λ _z (1/h)	0.016 ± 0.0045	0.016 ± 0.0046
t _{1/2} (h)	46.869 ± 14.6732	49.043 ± 17.5600
AUC_%Extrap_obs (%)	31.320 ± 8.6365	31.752 ± 9.2495
R ² adjusted	0.969 ± 0.0351	0.969 ± 0.0306

*T_{max} is represented as median (min-max) value.

	<p>Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для тенофовіру узагальнені в наступній таблиці:</p> <p>Результати відносної біодоступності для тенофовіру (N = 70)</p> <table border="1" data-bbox="687 383 1471 640"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Geometric Least Squares Mean</th> <th rowspan="2">90% Confidence Interval</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV (%)</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> <th>(T/R) Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lnC_{max}</td> <td>10.235</td> <td>10.311</td> <td>99.3</td> <td>94.45 - 104.32</td> <td>17.8</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-t}</td> <td>220.698</td> <td>221.483</td> <td>99.6</td> <td>95.47 - 104.01</td> <td>15.3</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-∞}</td> <td>323.957</td> <td>327.960</td> <td>98.8</td> <td>93.71 - 104.12</td> <td>18.8</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio	lnC _{max}	10.235	10.311	99.3	94.45 - 104.32	17.8	100.0	lnAUC _{0-t}	220.698	221.483	99.6	95.47 - 104.01	15.3	100.0	lnAUC _{0-∞}	323.957	327.960	98.8	93.71 - 104.12	18.8	100.0
Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)				Power (%)																							
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio																													
lnC _{max}	10.235	10.311	99.3	94.45 - 104.32	17.8	100.0																										
lnAUC _{0-t}	220.698	221.483	99.6	95.47 - 104.01	15.3	100.0																										
lnAUC _{0-∞}	323.957	327.960	98.8	93.71 - 104.12	18.8	100.0																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Повідомлялось про три (03) побічні реакції (ПР) у трьох (03) суб'єктів під час проведення дослідження. Про всі ПР було повідомлено під час оцінки безпеки після дослідження. Про всі ПР повідомляли у суб'єктів після введення досліджуваного препарату-Т. Всі ПР були незначними. Суб'єкт № 1001 відстежувався до вирішення його ПР. Суб'єкти № 1029 і 1060 не повідомили про своє подальше спостереження після дослідження, і їх не було відстежено навіть після кількох спроб. Отже, були зафіксовані ПР, а суб'єкти вважалися втраченими для подальшого спостереження. Оцінку причинності оцінювали як можливо пов'язану для одної (01) ПР та як малоймовірну для двох (02) ПР. Під час проведення дослідження не було зафіксовано випадків смерті, значущих чи серйозних ПР.</p>																															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На підставі вищезазначених даних було встановлено, що досліджуваний препарат-Т у порівнянні з препаратом порівняння-R відповідає критеріям біоеквівалентності відносно C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для тенофовіру алафенаміду в умовах натще відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі. Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносяться. Повідомлялось про три (03) побічні реакції (ПР) у трьох (03) суб'єктів під час проведення дослідження. Під час проведення дослідження не було зафіксованих випадків смерті, значущих чи серйозних ПР. Не було клінічно значущих результатів при оцінюванні життєво важливих показників або лабораторних тестів. Два суб'єкти мали аномальні лабораторні значення при оцінці безпеки після дослідження. Подальше спостереження і дослідження не були відстежені навіть після кількох спроб. Отже, були зафіксовані ПР, а суб'єкти вважалися втраченими для подальшого спостереження.</p>																															

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



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)	ТАФНЕКСТ tenofovir alafenamide таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох лікарських засобів, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози препарату Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, у порівнянні з препаратом Вемліді® (Тенофовіру алафенамід, таблетки 25 мг) виробництва Гілеад Сайенсиз, Інк., Фостер Сіті, СА 94404 здоровим суб'єктам після вживання їжі. Проект No.: 0338-18
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 16.06.2018 – 20.06.2018 період II: 26.06.2018 – 30.06.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 74 фактична: 74
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату порівняно з референтним препаратом у нормальних, здорових, дорослих людей в умовах після вживання їжі, та оцінити біоеквівалентність. Контролювати побічні реакції та забезпечувати безпеку випробовуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох лікарських засобів, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози здоровим суб'єктам після вживання їжі.

12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років, що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м ² , які могли розуміти та виконувати процедури дослідження та після надання письмової інформованої згоди були зареєстровані на дослідження. У них не було жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих аномальних відхилень під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівських знімків грудної клітки (проекція ззаду-спереду). Для дослідження були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям для включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру алафенамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Vemlidy [®] (Tenofovir Alafenamide) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; перорально
15. Супутня терапія	Суб'єктам було вказано не приймати/застосовувати будь-які ліки (призначені за рецептом та безрецептурні, включаючи лікарські засоби рослинного походження) протягом 14 днів до дозування періоду I та протягом дослідження (тобто після прийому дози в період I до останнього фармакокінетичного зразка періоду II). Однак суб'єкту №1024 було призначено ліки для лікування у нього побічних реакцій.
16. Критерії оцінки ефективності	Для фармакокінетичної оцінки було взято загальну кількість 30 зразків крові за кожен період у часові моменти, зазначені в протоколі. Для отримання фармакокінетичних параметрів для тенофовіру алафенаміду та тенофовіру була використана стандартна некомпартментальна модель Phoenix [®] WinNonlin [®] Version 6.4 (Certara L.P.).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєвих показників, температури тіла в ротовій порожнині, електрокардіограм у 12 відведеннях (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (проекція ззаду-спереду), клінічних лабораторних показників (таких як гематологія, біохімія, аналіз сечі та імунологічні тести), суб'єктивна симптоматика та моніторинг побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані розраховані та зареєстровані для фармакокінетичних параметрів тенофовіру алафенаміду і тенофовіру. ANOVA, аналіз концентрації та співвідношення розраховують та повідомляють для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для тенофовіру алафенаміду і тенофовіру. Використовуючи два односторонні тести на біоеквівалентність, розраховують 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між препаратами та реструктурюють для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для тенофовіру алафенаміду і тенофовіру.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні та оцінці БЕ було дозовано сімдесят чотири (74) суб'єкта (чоловіки віком від 18 до 45 років азійської раси, з індексом маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м ²).																																																																																									
20. Результати ефективності	<p>Всього 74 суб'єкти завершили дослідження та були розглянуті для фармакокінетичного аналізу.</p> <p>Тенофовіру алафенамід Фармакокінетичні параметри тенофовіру алафенамід у досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці: Описова статистика препаратів для тенофовіру алафенамід у (N = 74)</p> <table border="1" data-bbox="679 577 1471 920"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>1.267 (0.350 - 3.684)</td> <td>1.267 (0.333 - 3.333)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>270.023 ± 142.8675</td> <td>239.121 ± 111.4503</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>328.181 ± 122.9756</td> <td>325.185 ± 133.7008</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng.h/mL)</td> <td>331.345 ± 123.2799</td> <td>328.854 ± 136.5006</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/h)</td> <td>1.711 ± 0.4000</td> <td>1.726 ± 0.3837</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)</td> <td>0.433 ± 0.1350</td> <td>0.428 ± 0.1354</td> </tr> <tr> <td>AUC_%Extrap_obs (%)</td> <td>1.084 ± 1.0883</td> <td>1.089 ± 0.9316</td> </tr> <tr> <td>R² adjusted</td> <td>0.985 ± 0.0306</td> <td>0.990 ± 0.0175</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T_{max} is represented as median (min-max) value.</p> <p>Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для тенофовіру алафенамід у загалом узагальнені в наступній таблиці: Результати відносної біодоступності для тенофовіру алафенамід у (N = 74)</p> <table border="1" data-bbox="679 1267 1471 1525"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Geometric Least Squares Mean</th> <th rowspan="2">90% Confidence Interval</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV (%)</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> <th>(T/R) Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lnC_{max}</td> <td>237.428</td> <td>218.389</td> <td>108.7</td> <td>98.52 - 119.97</td> <td>37.1</td> <td>98.1</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-t}</td> <td>305.460</td> <td>301.860</td> <td>101.2</td> <td>95.84 - 106.84</td> <td>20.0</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-∞}</td> <td>308.827</td> <td>305.198</td> <td>101.2</td> <td>95.89 - 106.78</td> <td>19.8</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Тенофовір Фармакокінетичні параметри тенофовіру для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці: Описова статистика препаратів для тенофовіру (N = 74)</p> <table border="1" data-bbox="679 1738 1471 2080"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>2.525 (1.017 - 5.033)</td> <td>3.000 (1.250 - 5.017)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>8.677 ± 2.0325</td> <td>8.417 ± 1.9524</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>240.942 ± 50.6949</td> <td>238.580 ± 47.7693</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng.h/mL)</td> <td>363.216 ± 84.8406</td> <td>353.468 ± 81.5481</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/h)</td> <td>0.016 ± 0.0037</td> <td>0.016 ± 0.0036</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)</td> <td>45.451 ± 12.0575</td> <td>44.822 ± 10.6814</td> </tr> <tr> <td>AUC_%Extrap_obs (%)</td> <td>32.928 ± 7.9647</td> <td>31.764 ± 7.3087</td> </tr> <tr> <td>R² adjusted</td> <td>0.973 ± 0.0326</td> <td>0.980 ± 0.0183</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T_{max} is represented as median (min-max) value.</p>	Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T _{max} (h)*	1.267 (0.350 - 3.684)	1.267 (0.333 - 3.333)	C _{max} (ng/mL)	270.023 ± 142.8675	239.121 ± 111.4503	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	328.181 ± 122.9756	325.185 ± 133.7008	AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	331.345 ± 123.2799	328.854 ± 136.5006	λ _z (1/h)	1.711 ± 0.4000	1.726 ± 0.3837	t _{1/2} (h)	0.433 ± 0.1350	0.428 ± 0.1354	AUC_%Extrap_obs (%)	1.084 ± 1.0883	1.089 ± 0.9316	R ² adjusted	0.985 ± 0.0306	0.990 ± 0.0175	Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio	lnC _{max}	237.428	218.389	108.7	98.52 - 119.97	37.1	98.1	lnAUC _{0-t}	305.460	301.860	101.2	95.84 - 106.84	20.0	100.0	lnAUC _{0-∞}	308.827	305.198	101.2	95.89 - 106.78	19.8	100.0	Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD		Test Product (T)	Reference Product (R)	T _{max} (h)*	2.525 (1.017 - 5.033)	3.000 (1.250 - 5.017)	C _{max} (ng/mL)	8.677 ± 2.0325	8.417 ± 1.9524	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	240.942 ± 50.6949	238.580 ± 47.7693	AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	363.216 ± 84.8406	353.468 ± 81.5481	λ _z (1/h)	0.016 ± 0.0037	0.016 ± 0.0036	t _{1/2} (h)	45.451 ± 12.0575	44.822 ± 10.6814	AUC_%Extrap_obs (%)	32.928 ± 7.9647	31.764 ± 7.3087	R ² adjusted	0.973 ± 0.0326	0.980 ± 0.0183
Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD																																																																																									
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																																								
T _{max} (h)*	1.267 (0.350 - 3.684)	1.267 (0.333 - 3.333)																																																																																								
C _{max} (ng/mL)	270.023 ± 142.8675	239.121 ± 111.4503																																																																																								
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	328.181 ± 122.9756	325.185 ± 133.7008																																																																																								
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	331.345 ± 123.2799	328.854 ± 136.5006																																																																																								
λ _z (1/h)	1.711 ± 0.4000	1.726 ± 0.3837																																																																																								
t _{1/2} (h)	0.433 ± 0.1350	0.428 ± 0.1354																																																																																								
AUC_%Extrap_obs (%)	1.084 ± 1.0883	1.089 ± 0.9316																																																																																								
R ² adjusted	0.985 ± 0.0306	0.990 ± 0.0175																																																																																								
Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)																																																																																				
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio																																																																																							
lnC _{max}	237.428	218.389	108.7	98.52 - 119.97	37.1	98.1																																																																																				
lnAUC _{0-t}	305.460	301.860	101.2	95.84 - 106.84	20.0	100.0																																																																																				
lnAUC _{0-∞}	308.827	305.198	101.2	95.89 - 106.78	19.8	100.0																																																																																				
Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD																																																																																									
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																																																								
T _{max} (h)*	2.525 (1.017 - 5.033)	3.000 (1.250 - 5.017)																																																																																								
C _{max} (ng/mL)	8.677 ± 2.0325	8.417 ± 1.9524																																																																																								
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	240.942 ± 50.6949	238.580 ± 47.7693																																																																																								
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	363.216 ± 84.8406	353.468 ± 81.5481																																																																																								
λ _z (1/h)	0.016 ± 0.0037	0.016 ± 0.0036																																																																																								
t _{1/2} (h)	45.451 ± 12.0575	44.822 ± 10.6814																																																																																								
AUC_%Extrap_obs (%)	32.928 ± 7.9647	31.764 ± 7.3087																																																																																								
R ² adjusted	0.973 ± 0.0326	0.980 ± 0.0183																																																																																								

	<p>Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для тенофовіру узагальнені в наступній таблиці:</p> <p>Результати відносної біодоступності для тенофовіру (N = 74)</p> <table border="1" data-bbox="687 383 1471 638"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Geometric Least Squares Mean</th> <th rowspan="2">90% Confidence Interval</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV (%)</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> <th>(T/R) Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lnC_{max}</td> <td>8.451</td> <td>8.203</td> <td>103.0</td> <td>99.72 - 106.45</td> <td>12.0</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-t}</td> <td>235.751</td> <td>233.896</td> <td>100.8</td> <td>98.33 - 103.31</td> <td>9.0</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC_{0-∞}</td> <td>354.085</td> <td>344.793</td> <td>102.7</td> <td>99.36 -106.14</td> <td>12.1</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio	lnC _{max}	8.451	8.203	103.0	99.72 - 106.45	12.0	100.0	lnAUC _{0-t}	235.751	233.896	100.8	98.33 - 103.31	9.0	100.0	lnAUC _{0-∞}	354.085	344.793	102.7	99.36 -106.14	12.1	100.0
Parameters	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)				Power (%)																							
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio																													
lnC _{max}	8.451	8.203	103.0	99.72 - 106.45	12.0	100.0																										
lnAUC _{0-t}	235.751	233.896	100.8	98.33 - 103.31	9.0	100.0																										
lnAUC _{0-∞}	354.085	344.793	102.7	99.36 -106.14	12.1	100.0																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Повідомлялося про одну (01) побічну реакцію (ПР) протягом I періоду дослідження. ПР сталась після введення препарату порівняння-R. ПР була незначною за своєю суттю, і суб'єкт обстежувався до вирішення питання. Оцінку причинності оцінювали як не пов'язану з ПР.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано випадків смерті, значущих чи серйозних ПР.</p>																															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На підставі вищезазначених даних було встановлено, що досліджуваний препарат-Т у порівнянні з препаратом порівняння-R відповідає критеріям біоеквівалентності відносно C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для тенофовіру алафенаміду в умовах після вживання їжі відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносяться. Повідомлялося про одну (01) побічну реакцію (ПР) протягом I періоду дослідження. Під час проведення дослідження не було зафіксованих випадків смерті, значущих чи серйозних ПР.</p> <p>У жодного із суб'єктів дослідження не було клінічно значущих результатів при оцінюванні життєвих показників або лабораторних досліджень.</p>																															

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Саїлеш РаджендраПрасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}