


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

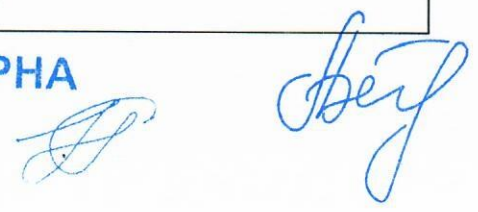
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Аккотім, капсули, по 20 мг, по 100 мг, по 140 мг, по 180 мг, по 250 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб Капсули
2) проведені дослідження	Ні Препарат відповідає визначенню генеричних лікарських засобів відповідно до статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЕС із змінами та доповненнями, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини та таку саму лікарську форму, що і референтний препарат, доклінічні дослідження не проводилися.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Так, Посилання на Звіт про валідацію методу № MV-181-07 (Основний звіт та Додаток I-II) щодо Темозоломіду та MV-182-07 (Основний звіт та

КОPIЯ ВІРНА



	Додаток-І) щодо МТІК, у Додатку № 16.5.5 звіту про клінічне дослідження
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується

КОПІЯ ВІРНА



пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Препарат, стосовно якого ми подаємо заявку на отримання реєстраційного посвідчення, є генеричним еквівалентом Темодалу® капсул, по 5 мг, по 20 мг, по 100 мг, по 140 мг, по 180 мг, по 250 мг виробництва СП лабо Н.В., Гест-оп-ден-берг, Бельгія, що має такий самий якісний та кількісний склад діючої(діючих) речовини (речовин), що і порівняльний препарат.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

_____ /електронний підпис/
 _____ (підпис)
 Дасгупта Аша
 _____ (П. І. Б.)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Безларян Ануш Арутюнівною

КОПІЯ ВІРНА




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)

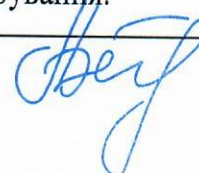
ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккотім, капсули, по 20 мг, по 100 мг, по 140 мг, по 180 мг, по 250 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У.
3. Виробник	<p>Інтас Фармасьютікалз Лімітед Ділянки № 457 та 458 Шосе Саркедж-Бавла, Матода, Тал. Сананд, Район Ахмедабад – 382 210 Гуджарат, ІНДІЯ</p> <p>Та</p> <p>Інтас Фармасьютікалз Лімітед Ділянки № 5-14 Фармез, Біля села Матода, Найіональне шосе Саркедж-Бавла № 8-А, Сананд Талука, Ахмедабад-382213, Гуджарат, Індія</p>
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб Капсули
5. Повна назва клінічного	Подвійне перехресне випробувальне оцінювання відносних біодоступностей двох композицій Темозоломіду капсул 250 мг у

КОПІЯ ВІРНА

випробування, кодований номер клінічного випробування	дорослих пацієнтів чоловічої та/або жіночої статі за умов прийому натщесерце Протокол №: 141-06
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 червня 2007 р. (Перший візит першого пацієнта - ПВПП) по 15 березня 2008 р. (Останній візит останнього пацієнта - ОВОП)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 37
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність (Фармакокінетика) Охарактеризувати фармакокінетичний профіль тестової композиції спонсора (Темозоломід капсули 250 мг) у порівнянні з референтною композицією (ТЕМОДАЛ капсули 250 мг) у дорослих пацієнтів чоловічої та/або жіночої статі за умов прийому натщесерце та оцінити біоеквівалентність. Безпека Контроль безпеки пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, комплексне, збалансоване, рандомізоване перехресне та порівняльне дослідження біодоступності із застосуванням пероральної одноразової дози з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами у дорослих пацієнтів чоловічої/жіночої статі за умов прийому натщесерце.
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років (обидва включно) з новодіагностованою мультиформною гліобластомою в процесі монотерапії темозоломідом, з рецидивуючою або прогресуючою злоякісною гліомою (виявлення рецидиву або прогресування після стандартної терапії), які раніше отримували хіміотерапію, відновилися від будь-якого токсичного впливу попередньої хіміотерапії, за твердженнями дослідника, повинні застосовувати стабільну дозу сторідів протягом не менше ніж за тиждень до зарахування, якщо наразі застосовують їх, з вірогідною тривалістю життя принаймні три місяці та індексом маси тіла щнайменше 17, обчисленим як вага в кг/м ² . Пацієнти, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були зараховані до випробування.

КОПІЯ ВІРНА



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Темозоломід капсули 250 мг</p> <p>Одну капсулу, що містить 250 мг темозоломід, слід було вводити пацієнтам протягом кожного періоду, запиваючи 240 мл води з подальшим оглядом ротової порожнини для оцінки відповідності дозування.</p> <p>Пацієнти повинні були лежати протягом перших трьох годин після дозування протягом кожного періоду.</p> <p>Пацієнтам не слід було надавати доступ протягом однієї години до прийому препарату та протягом однієї години після його прийому протягом кожного періоду, за винятком 240 мл води, даної під час внутрішньочеревного введення.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Темодал (Темозоломід капсули 250 мг)</p> <p>Одну капсулу, що містить 250 мг темозоломід, слід було вводити пацієнтам протягом кожного періоду, запиваючи 240 мл води з подальшим оглядом ротової порожнини для оцінки відповідності дозування.</p> <p>Пацієнти повинні були лежати протягом перших трьох годин після дозування протягом кожного періоду.</p> <p>Пацієнтам не слід було надавати доступ протягом однієї години до прийому препарату та протягом однієї години після його прийому протягом кожного періоду, за винятком 240 мл води, даної під час внутрішньочеревного введення.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Зразки цільної крові для Темозоломід та МТІК для референтного препарату-А та досліджуваного препарату-В збирали протягом 10 годин після прийому кожної дози. Темозоломід та МТІК у плазмі крові кількісно визначали валідованим методом рідинної хроматомас-спектрометрії (LCMS/MS). Щодо обох зразків були отримані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічне обстеження, показники життєдіяльності, ЕКГ, клінічні лабораторні показники [біохімія, гематологія, аналіз сечі, електроліти, ЕКОГ та імунологія та серорлогічний тест на вагітність для пацієнок] були проведені як частина оцінок безпеки та переносимості.
18. Статистичні методи	<p>Дані про безпеку, включаючи лабораторні оцінки, клінічні обстеження, побічні реакції, моніторинг ЕКГ та оцінки показників життєдіяльності були узагальнені шляхом лікування та часу їх збору.</p> <p>Описова статистика (підрахунок, середнє арифметичне, середнє відхилення, медіана, мінімум та максимум) розраховували для кількісних даних про безпеку.</p>

КОПІЯ ВІРНА

	<p>Для класифікації якісних лабораторних даних був підготовлений підрахунок частоти.</p> <p>Описову статистику порахували та представили для первинних та вторинних фармакокінетичних параметрів для Темозоломід у та МТІК.</p> <p>Дисперсійний аналіз ANOVA, два односторонніх випробування на біоеквівалентність, аналіз потужності та співвідношення для неперетворених та логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} розрахували щодо Темозоломід у та МТІК.</p> <p>90%-ві параметричні довірчі інтервали розраховували для неперетворених та логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів, C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} даних Темозоломід у та МТІК.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного препарату-В у порівнянні з біоеквівалентністю референтного препарату-А було встановлено за умови, що 90%-вий довірчий інтервал знаходився в межах діапазону прийнятності, визначеного нижче для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для Темозоломід у та МТІК.</p> <table border="1" data-bbox="526 952 1476 1097"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞}</td> <td>80,00-125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Усі статистичні аналізи стосовно Темозоломід у та МТІК проводили за допомогою PROC MIXED компанії SAS®, випуск 9.1.3 (SAS Institute, США).</p>	Параметри	Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ	C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞}	80,00-125,00 %
Параметри	Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ				
C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞}	80,00-125,00 %				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Стать: чоловіки та жінки; • Вік: від 18 до 65 років (включно); • Раса: азіатська <p>З 37 пацієнтів, які були зараховані до дослідження та проходили лікування, 24 (64,86%) були чоловіками та 13 (35,13%) – жінками. Середній вік чоловіків і жінок становив 42,042 ± 13,4212 і 47,769 ± 11,3663 роки відповідно, а середній індекс маси тіла (ІМТ) для чоловіків і жінок становив 21,925 ± 2,9145 кг/м² і 20,515 ± 3,3151 кг/м² відповідно. Дослідження показало, що популяція учасників була азіатською на 100%.</p>				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Нижчеперелічені фармакокінетичні параметри були отримані індивідуально для кожного аналізованого пацієнта з профілів концентрації Темозоломід у та МТІК у порівнянні з профілями часу у плазмі. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів підготували за допомогою програмного забезпечення WinNonlin Professional (Версія 5.0.1).</p>				

КОПІЯ ВІРНА



У наступній таблиці узагальнено середні фармакокінетичні параметри Темозоломіду та МТІК для референтного препарату-А та досліджуваного препарату-В у тридцяти чотирьох пацієнтів.

Описова статистика середніх значень композицій Темозоломіду (n=34)

Параметри (Одиниці)	Сер. значення \pm СВ (нелогарифмічно перетворені дані)	
	Референтний препарат- А	Досліджуваний препарат-В
T_{max} (год)*	1,125	2,000
C_{max} (нг/мл)	10227,851 \pm 4359,4082	9469,983 \pm 3869,406
AUC_{0-t} (нг.год/мл)	28910,431 \pm 6660,4445	29579,442 \pm 6156,2288
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	29881,148 \pm 6823,5253	31148,510 \pm 6197,1265
λ_z (л/год)	0,392 \pm 0,0392	0,371 \pm 0,0642
$t_{1/2}$ (год)	1,786 \pm 0,1910	1,939 \pm 0,4650
$AUC_{\%}$ Extrapol_obs (%)	3,255 \pm 2,2903	5,040 \pm 4,6795

* T_{max} представлений у медіанному значенні.

Описова статистика середніх значень композицій МТІК (n=34)

Параметри (Одиниці)	Сер. значення \pm СВ (нелогарифмічно перетворені дані)	
	Референтний препарат- А	Досліджуваний препарат-В
T_{max} (год)*	1,250	2,000
C_{max} (нг/мл)	660,066 \pm 386,7845	598,965 \pm 402,8656
AUC_{0-t} (нг.год/мл)	1659,682 \pm 623,933	1723,862 \pm 728,1800
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	1725,907 \pm 663,2465	1812,577 \pm 742,9825
λ_z (л/год)	0,383 \pm 0,0490	0,374 \pm 0,0624
$t_{1/2}$ (год)	1,853 \pm 0,3636	1,931 \pm 0,4777
$AUC_{\%}$ Extrapol_obs (%)	3,566 \pm 3,2588	4,913 \pm 5,4566

* T_{max} представлений у медіанному значенні.

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення та 90-вий довірчий інтервал Темозоломіду (n=34)

КОПІЯ ВІРНА

Параметри (Одиниці)	(Логарифмічно перетворені) Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів			90%-вий довірчий інтервал (параметричний)
	Досліджуваний препарат-В	Референтний препарат-А	Співвідношення (В/А) у %	
C _{max} (нг/мл)	8823,051	9184,887	96,1	85,71-107,67%
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	29110,424	28075,830	103,7	99,81-107,71%
AUC _{0-∞_Pred} (нг.год/мл)	30699,182	29044,319	105,7	101,53-110,03%

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення та 90-вий довірчий інтервал МТІК (n=34)

Параметри (Одиниці)	(Логарифмічно перетворені) Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів			90%-вий довірчий інтервал (параметричний)
	Досліджуваний препарат-В	Референтний препарат-А	Співвідношення (В/А) у %	
C _{max} (нг/мл)	515,717	557,492	92,5	80,88-105,81%
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	1616,258	1562,016	103,5	99,01-108,14%
AUC _{0-∞_pred} (нг.год/мл)	1702,757	1622,263	105,0	100,40-109,73%

Фармакокінетичні параметри Темозоломіду

C_{max}

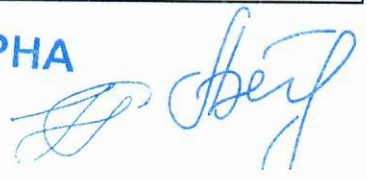
Середнє значення C_{max} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломіду наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
C _{max} (нг/мл) неперетворений	10227,851 ± 4359,4082	9469,983 ± 3869,4064

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ та ПОСЛІДОВНОСТІ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Ефект ПЕРІОДУ для неперетворених даних був визнаний статистично незначущим, але для логарифмічно перетворених даних він виявився статистично значущим при p = 0,0303.

КОПІЯ ВІРНА



Значущий ефект ПЕРІОДУ можна віднести до ПЕРІОДУ вимивання препарату з організму протягом щонайменше 20 годин і щонайбільше 24 годин будь-яких двох послідовних періодів.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного C_{max} наступні:

C_{max}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	96,1%
90-вий довірчий інтервал	85,71-107,67%
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	28,1%

AUC_{0-t}

Середнє значення AUC_{0-t} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломїду наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC _{0-t} (нг/мл) неперетворений	28910,431 ± 6660,4445	29579,442 ± 6156,2288

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ та ПОСЛІДОВНОСТІ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Ефект ПЕРІОДУ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних був визнаний статистично значущим при $p = 0,0192$ та при $p = 0,0352$ відповідно.

Значущий ефект ПЕРІОДУ можна віднести до ПЕРІОДУ вимивання препарату з організму протягом щонайменше 20 годин і щонайбільше 24 годин будь-яких двох послідовних періодів.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного AUC_{0-t} наступні:

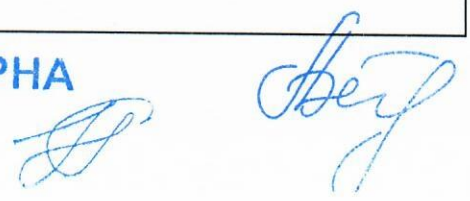
AUC _{0-t}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	103,7%	
90-вий довірчий інтервал	99,81-107,71%	
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	9,2%	
<p>AUC_{0-∞}</p> <p>Середнє значення AUC_{0-∞} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломід у наступне:</p>		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC _{0-∞} (нг.год/мл) неперетворений	29881,148 ± 6823,5253	31148,510 ± 6197,1265
<p>Ефект ПОСЛІДОВНОСТІ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних був визнаний статистично незначущим.</p> <p>Ефект ФОРМУЛЮВАННЯ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних був визнаний статистично значущим при $p = 0,0138$ та при $p = 0,0260$ відповідно.</p> <p>Значний ефект ФОРМУЛЮВАННЯ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних можна віднести до співвідношення % (В/А) 104,7% та 105,7%, а коефіцієнт варіації у одного й того ж пацієнта – до 7,2% та 9,7% відповідно.</p> <p>Ефект ПЕРІОДУ для логарифмічно перетворених даних був визнаний статистично незначущим, але для неперетворених даних він виявився статистично значущим при $p = 0,0380$.</p> <p>Значущий ефект ПЕРІОДУ можна віднести до ПЕРІОДУ вимивання препарату з організму протягом щонайменше 20 годин і щонайбільше 24 годин будь-яких двох послідовних періодів.</p> <p>Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного AUC_{0-∞} наступні:</p>		
AUC _{0-∞}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А	
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	105,7%	

КОПІЯ ВІРНА

90-вий довірчий інтервал	101,53-110,03%	
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	9,7%	
Константа швидкості виведення (λ_z)		
Константа швидкості виведення (λ_z) Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломід у наступна:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
λ_z (л/год) неперетворений	0,392 ± 0,0392	0,371 ± 0,0624
Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$)		
Кінцевий період напіввиведення Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломід у наступний:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
$t_{1/2}$ (год) неперетворений	1,786 ± 0,1910	1,939 ± 0,4650
AUC_%Extrap_obs		
Середнє значення площі AUC_%Extrap_obs Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломід у наступне:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC_%Extrap_obs (%) неперетворений	3,255 ± 2,2903	5,040 ± 4,6795
Tmax		
Медіана Tmax Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В Темозоломід у наступна:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
Tmax (год)	1,125	2,000
Потужність		

КОПІЯ ВІРНА



За допомогою випробування було встановлено, що потужність неперетворених фармакокінетичних параметрів, C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ становить 85,6%, 100,0% та 100,0% відповідно, тоді як для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів, C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ - 94,2%, 100,0% та 100,0% відповідно.

Фармакокінетичні параметри Темозоломіду

C_{max}

Середнє значення C_{max} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
C_{max} (нг/мл) неперетворений	660,066 ± 386,7845	598,965 ± 402,8656

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного C_{max} наступні:

C_{max}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	92,5%
90-вий довірчий інтервал	80,88-105,81%
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	33,4%

AUC_{0-t}

Середнє значення AUC_{0-t} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC_{0-t} (нг.год/мл) неперетворений	1659,682 ± 623,9332	1723,862 ± 728,1800

КОПІЯ ВІРНА

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного AUC_{0-t} наступні:

AUC _{0-t}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	103,5%
90-вий довірчий інтервал	99,01-108,14%
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	10,7%

AUC_{0-∞}

Середнє значення AUC_{0-∞} Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC _{0-∞} (нг.год/мл) неперетворений	1725,907 ± 663,2465	1812,577 ± 742,9825

Ефекти ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Ефект ФОРМУЛЮВАННЯ для логарифмічно перетворених даних був визнаний статистично незначущим, але для неперетворених даних він виявився статистично значущим при p = 0,0398.

Значний ефект ФОРМУЛЮВАННЯ для неперетворених даних можна віднести до співвідношення % (В/А) 105,3%, а коефіцієнт варіації у одного й того ж пацієнта – до 10,0% відповідно.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт варіації (CV) одного й того ж пацієнта (%) для логарифмічно перетвореного AUC_{0-∞} наступні:

КОПІЯ ВІРНА

AUC_{0-∞}	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А	
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	105,0%	
90-вий довірчий інтервал	100,40-109,73%	
коефіцієнт варіації (CV) у одного й того ж пацієнта (%)	10,8%	
Константа швидкості виведення (λz)		
Константа швидкості виведення (λz) Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступна:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
λz (л/год) неперетворений	0,383 ± 0,0490	0,374 ± 0,0624
Кінцевий період напіввиведення (t1/2)		
Кінцевий період напіввиведення Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступний:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
t1/2 (год) неперетворений	1,853 ± 0,3636	1,931 ± 0,4777
AUC_%Extrap_obs		
Середнє значення площі AUC_%Extrap_obs Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступне:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC_%Extrap_obs (%) неперетворений	3,566 ± 3,2588	4,913 ± 5,4566
Tmax		
Медіана Tmax Референтного препарату-А та Досліджуваного препарату-В МТІК наступна:		

КОПІЯ ВІРНА

	Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
	T _{max} (год)	1,250	2,000
	<p>Потужність</p> <p>За допомогою випробування було встановлено, що потужність неперетворених фармакокінетичних параметрів, C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} становить 76,2%, 100,0% та 100,0% відповідно, тоді як для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів, C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} - 86,4%, 100,0% та 100,0% відповідно.</p>		
21. Результати безпеки	<p>Загальна кількість побічних реакцій, що спостерігалися в ході дослідження, становила двадцять два. Із двадцяти двох побічних реакцій вісімнадцять (13 випадків блювання, 3 випадки нудоти, 2 випадки анорексії) були пов'язані з застосуванням препарату. Розподіл за групою лікування наступний: П'ять побічних реакцій, про які повідомлялося 8,57% (n = 03) з 35 пацієнтів, які отримували лікування досліджуваним препаратом-В, і сімнадцять, повідомлених 13,51% (n = 05) з 37 пацієнтів, які отримували лікування референтним препаратом-А. Усі побічні реакції у пацієнтів були оборотними. В цілому пацієнти добре переносили лікування препаратом у разовій дозі 250 мг.</p>		
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом клінічна частина дослідження була завершена без серйозних чи значущих побічних реакцій. Пацієнти добре перенесли випробувальні препарати у вигляді одноразового застосування. Побічні реакції, що трапилися під час проходження дослідження, мали легкий характер. Усі побічні реакції були оборотними.</p> <p>Висновок щодо ефективності</p> <p>Порівняння досліджуваного препарату-В (Темозоломід капсули 250 мг – Інтас Фармасьютікалз Лтд., Індія, серія № Н3026) з референтним препаратом-А [Темодал капсули 250 мг – СПО Лабо НВ Бельгія, серія № 115637501] показало, що згідно протоколу він відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та ступеня абсорбції Темозоломиду та МТІК.</p>		

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/електронний підпис/

(підпис)

Дасгупта Аша

(П. І. Б.)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

КОПІЯ ВІРНА




Annex 29
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	ACCOTIM 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg capsules
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Capsules
2) conducted studies	No The product meets the detenitin of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes, Refer Method validation Report No. MV-181-07 (Main and Addendum-I & II) for Temozolomide and MV-182- 07 (Main and Addendum-I) for MTIC, in Appendix No. 16.5.5 of clinical study report

КОПІЯ ВІРНА

[Signature]
/Т.Бологовська/

2) absorption	NA
3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA
6) local tolerability	NA

КОПІЯ ВІРНА

7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Temodal® 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg capsules manufactured by SP labo N.V., Hest-op-den-berg, Belgium, having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Regulatory Affairs, email=adasgupta@intaspharma.com, c=N
Date: 2021.04.23 17:25:13 +05'30'

Dasgupta Asha Peter (signature)

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА



Annex 30
 to the Order of expert evaluation conduction
 of registration materials on medicinal
 products submitted to state
 registration (re-registration), as well as
 expert evaluation of materials on making
 amendments to registration materials
 during validity term of
 Registration Certificate
 (point 4 section IV)

**REPORT
 on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	ACCOTIM 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg capsules
2. Applicant	Accord Healthcare S.L.U.
3. Manufacturer	<p>Intas Pharmaceuticals Limited Plot No. 457 and 458 Sarkhej-Bavla Highway, Matoda, Tal. Sanand, Dist. Ahmedabad – 382 210 Gujarat, INDIA</p> <p>And</p> <p>Intas Pharmaceuticals Limited Plot No. 5-14 Pharmez, Near Village Matoda, Sarkhej-Bavla National Highway No. 8-A, Sanand Taluka, Ahmedabad-382213, Gujarat, India</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	<p>This application is for generic.</p> <p>Capsules</p>
5. Full name of clinical trial,	A two-way crossover experimental evaluation of relative bioavailabilities of two formulations of Temozolomide 250 mg capsules in adult human male and/or female patients under fasting conditions

КОPIЯ ВІРНА



code number of clinical trial	Protocol No.: 141-06
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of clinical trial conduction	12 June 2007 (First Patient First Visit-PPFV) to 15-Mar-2008 (Last Patient Last Visit- LPLV)
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Planned: 36 Actual: 37
10. Aim and secondary goals of clinical trial	Efficacy (Pharmacokinetics) To characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test formulation (Temozolomide 250 mg capsules) relative to that of reference formulation (TEMODAL 250 mg capsules) in adult, male/female, human patients under fasting conditions and to assess the bioequivalence. Safety To monitor the safety of the patients.
11. Design of clinical trial	An open label, multicenter, balanced, randomised, two period, two treatment, two-sequence, single dose, crossover and comparative oral bioavailability study in adult, male/female human patients under fasting conditions.
12. Main criteria for enrollment	Adult patients, aged between 18-65 years (both inclusive), with newly diagnosed glioblastoma multiforme on monotherapy phase with temozolomide, with recurrent or progressive malignant glioma (showing recurrence or progression after standard therapy) previously treated with chemotherapy, recovered from any toxic effects of previous chemotherapy as judged by the investigator, if presently on steroid, should be on a stable dose for atleast a week prior to enrolment, with life expectancy of atleast three months, and having a body mass index atleast 17 calculated as weight in kg/m ² . Patients who satisfied all the inclusion criteria and the exclusion criteria were enrolled in the trial.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Temozolomide 250 mg capsules One capsule containing 250 mg temozolomide was to be administered to the patients in each period with 240 mL of water, followed by a mouth check to assess the compliance to dosing. Patients were to be instructed to lie down for the first three hours after dosing in each period. Patients were not to be given access from one hour pre-dose to one-hour post dose in each period, except for the 240 ml of water given during IP administration.
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Temodal (Temozolomide 250 mg capsule) One capsule containing 250 mg temozolomide was to be administered to the patients in each period with 240 mL of water, followed by a mouth check to assess the compliance to dosing. Patients were to be instructed to lie down for the first three hours after dosing in each period. Patients were not to be given access from one hour pre-dose to one-hour post dose in each period, except for the 240 ml of water given during IP administration.

КОPIЯ ВІРНА

15. Concurrent therapy	Not Applicable				
16. Criteria for efficiency assessment	Whole blood samples for Temozolomide and MTIC for the Reference Product-A and Test Product-B were collected over a period of 10- hour after each dose. Temozolomide and MTIC in plasma were quantified by a validated LCMS / MS method. Standard non-compartmental pharmacokinetic parameters were derived for both the analytes.				
17. Criteria for safety assessment	Clinical examination, vital signs, ECG, clinical laboratory parameters [biochemistry, hematology, urinalysis, electrolytes, ECOG and immunology and serum pregnancy for female patients] was carried out as a part of safety and tolerability evaluations.				
18. Statistical methods	<p>Safety data including laboratory evaluations, clinical examinations, adverse events, ECG monitoring, and vital sign assessments were summarized by treatment and by time point of collection.</p> <p>Descriptive statistics (count, arithmetic mean, standard deviation, median, minimum and maximum) were calculated for quantitative safety data.</p> <p>Frequency counts were compiled for classification of qualitative laboratory data.</p> <p>Descriptive statistics were computed and reported for primary and secondary pharmacokinetic parameters for Temozolomide and MTIC.</p> <p>ANOVA, two one-sided tests for bioequivalence, power and ratio analysis for un-transformed and ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were computed for Temozolomide and MTIC.</p> <p>The 90% parametric confidence intervals were calculated for the un-transformed and ln-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} of Temozolomide and MTIC data.</p> <p>Bioequivalence of Test Product-B vs. Reference Product-A was concluded if the 90% confidence interval fell within the acceptance range as defined below for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} for Temozolomide and MTIC.</p> <table border="1" data-bbox="391 1232 1236 1400"> <thead> <tr> <th>Parameters</th> <th>Range of ln-transformed 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞}</td> <td>80.00-125.00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>All statistical analyses for Temozolomide and MTIC were performed using PROC MIXED of SAS[®] Release 9.1.3 (SAS Institute Inc., USA).</p>	Parameters	Range of ln-transformed 90% CI	C _{max} , AUC _{0-t} and AUC _{0-∞}	80.00-125.00 %
Parameters	Range of ln-transformed 90% CI				
C _{max} , AUC _{0-t} and AUC _{0-∞}	80.00-125.00 %				
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gender: Male and Female; ▪ Age: Between 18 to 65 years of age (inclusive); ▪ Race: Asian <p>Of the 37 patients enrolled and treated, 24 (64.86%) were males and 13 (35.13%) were females. The mean age for males and females was 42.042 ± 13.4212 years and 47.769 ± 11.3663 years respectively and mean body mass index (BMI) for males and females was 21.925 ± 2.9145 kg / m² and 20.515 ± 3.3151 kg / m² respectively. The racial make-up of the study was 100% Asian.</p>				
20. Results of efficiency	<p>The pharmacokinetic parameters listed below were derived individually for each analysed patient from the concentration vs. time profiles of Temozolomide and MTIC in plasma. Dataset for the estimation of pharmacokinetic parameters was prepared using WinNonlin Professional Software (Version 5.0.1).</p> <p>The mean pharmacokinetic parameters of Temozolomide and MTIC for Reference Product-A and Test Product-B of thirty-four patients are summarised in the following table.</p>				

КОPIЯ ВІРНА



Descriptive Statistics of Formulation Means for Temozolomide (n=34)

Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Reference Product-A	Test Product-B
T _{max} (h)*	1.125	2.000
C _{max} (ng/mL)	10227.851 ± 4359.4082	9469.983 ± 3869.406
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	28910.431 ± 6660.4445	29579.442 ± 6156.2288
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	29881.148 ± 6823.5253	31148.510 ± 6197.1265
λ _z (1/h)	0.392 ± 0.0392	0.371 ± 0.0642
t _{1/2} (h)	1.786 ± 0.1910	1.939 ± 0.4650
AUC_% Extrapol_obs (%)	3.255 ± 2.2903	5.040 ± 4.6795

*Tmax is represented in median value.

Descriptive Statistics of Formulation Means for MTIC (n=34)

Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Reference Product-A	Test Product-B
T _{max} (h)*	1.250	2.000
C _{max} (ng/mL)	660.066 ± 386.7845	598.965 ± 402.8656
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1659.682 ± 623.933	1723.862 ± 728.1800
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1725.907 ± 663.2465	1812.577 ± 742.9825
λ _z (1/h)	0.383 ± 0.0490	0.374 ± 0.0624
t _{1/2} (h)	1.853 ± 0.3636	1.931 ± 0.4777
AUC_% Extrapol_obs (%)	3.566 ± 3.2588	4.913 ± 5.4566

*Tmax is represented in median value.

Geometric Least Squares Mean, Ratios and 90% Confidence Interval for Temozolomide (n=34)

Parameters (Units)	(ln-transformed) Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval (Parametric)
	Test Product-B	Reference Product-A	Ratio (B / A)%	
C _{max} (ng/mL)	8823.051	9184.887	96.1	85.71-107.67%
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	29110.424	28075.830	103.7	99.81-107.71%

AUC _{0-∞_Pred} (ng.h/mL)	30699.182	29044.319	105.7	101.53-110.03%
-----------------------------------	-----------	-----------	-------	----------------

Geometric Least Squares Mean, Ratios and 90% Confidence Interval for MTIC (n=34)

Parameters (Units)	(In-transformed) Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval (Parametric)
	Test Product-B	Reference Product-A	Ratio (B / A)%	
C _{max} (ng/mL)	515.717	557.492	92.5	80.88– 105.81%
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1616.258	1562.016	103.5	99.01– 108.14%
AUC _{0-∞_Pred} (ng.h/mL)	1702.757	1622.263	105.0	100.40–109.73%

Pharmacokinetic Parameters of Temozolomide

C_{max}

The mean C_{max} value of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
C _{max} (ng/mL) un-transformed	10227.851 ± 4359.4082	9469.983 ± 3869.4064

FORMULATION and SEQUENCE effects for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically insignificant.

PERIOD effect for un-transformed data was found to be statistically insignificant but for ln-transformed data, it was found to be statistically significant with p=0.0303.

The Significant effect observed for PERIOD could be attributed to washout PERIOD of minimum 20 hours and maximum 24 hours of any two consecutive periods.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed C_{max} are as follows:

C _{max}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	96.1%
90% Confidence Interval	85.71– 107.67%
Intra-patient CV (%)	28.1%

AUC_{0-t}

The mean AUC_{0-t} value of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC _{0-t} (ng/mL) un-transformed	28910.431 ± 6660.4445	29579.442 ± 6156.2288

FORMULATION and SEQUENCE effects for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically insignificant.

PERIOD effect for un-transformed and ln-transformed data was found to be statistically significant with p=0.0192 and p=0.0352 respectively.

The Significant effect observed for PERIOD could be attributed to washout PERIOD of minimum 20 hours and maximum 24 hours of any two consecutive periods.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed AUC_{0-t} are as follows:

AUC _{0-t}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	103.7%
90% Confidence Interval	99.81-107.71%
Intra-patient CV (%)	9.2%

AUC_{0-∞}
The mean AUC_{0-∞} value of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC _{0-∞} (ng.h/mL) un-transformed	29881.148 ± 6823.5253	31148.510 ± 6197.1265

SEQUENCE effect for un-transformed and ln-transformed data was found to be statistically insignificant.

FORMULATION effect for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically significant with p = 0.0138 and p=0.0260 respectively.

The significant effect observed for FORMULATION for un-transformed and ln-transformed data could be attributed to % (B/A) ratio of 104.7% and 105.7% and intra-patient variability of 7.2% and 9.7% respectively.

PERIOD effect for ln-transformed data was found to be statistically insignificant but for untransformed data, it was found to be statistically significant with p=0.0380.

The Significant effect observed for PERIOD could be attributed to washout PERIOD of minimum 20 hours and maximum 24 hours of any two consecutive periods.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed AUC_{0-∞} are as follows:

AUC _{0-∞}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	105.7%
90% Confidence Interval	101.53-110.03%
Intra-patient CV (%)	9.7%

Elimination Rate Constant (λz)
The mean elimination rate constant (λz) of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
λz (1/h) un-transformed	0.392 ± 0.0392	0.371 ± 0.0642

Terminal half-life (t_{1/2})



The mean terminal half-life of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
t _{1/2} (h) un-transformed	1.786 ± 0.1910	1.939 ± 0.4650

AUC_%Extrap_obs

The mean AUC_%Extrap_obs area of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC_%Extrap_obs (%) un-transformed	3.255 ± 2.2903	5.040 ± 4.6795

Tmax

The median Tmax of Reference Product-A and Test Product-B for Temozolomide is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
Tmax (h)	1.125	2.000

Power

The power of test for un-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} was found to be 85.6%, 100.0% and 100.0% respectively while for ln-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} it was found to be 94.2%, 100.0% and 100.0% respectively.

Pharmacokinetic Parameters of MTIC

C_{max}

The mean C_{max} value of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
C _{max} (ng/mL) un-transformed	660.066 ± 386.7845	598.965 ± 402.8656

FORMULATION, SEQUENCE and PERIOD effects for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically insignificant.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed C_{max} are as follows:

C _{max}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	92.5%
90% Confidence Interval	80.88– 105.81%
Intra-patient CV (%)	33.4%

AUC_{0-t}

The mean AUC_{0-t} value of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:



Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC0-t (ng.h / mL) un-transformed	1659.682 ± 623.9332	1723.862 ± 728.1800

FORMULATION, SEQUENCE and PERIOD effects for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically insignificant.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed AUC0-t are as follows:

AUC0-t	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	103.5%
90% Confidence Interval	99.01– 108.14%
Intra-patient CV (%)	10.7%

AUC0-∞

The mean AUC0-∞ value of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC0-∞ (ng.h/mL) un-transformed	1725.907 ± 663.2465	1812.577 ± 742.9825

SEQUENCE and PERIOD effect for un-transformed and ln-transformed data were found to be statistically insignificant.

FORMULATION effect for ln-transformed data was found to be statistically insignificant but for un-transformed data, it was found to be statistically significant with p = 0.0398.

The significant effect observed for FORMULATION for un-transformed data could be attributed to % (B/A) ratio of 105.3% and intra-patient variability of 10.0% respectively.

The ratio of geometric least squares means, 90% confidence interval and intra-patient CV (%) for ln-transformed AUC0-∞ are as follows:

AUC0-∞	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	105.0%
90% Confidence Interval	100.40–109.73%
Intra-patient CV (%)	10.8%

Elimination Rate Constant (λz)

The mean elimination rate constant (λz) of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
λz (1/h) un-transformed	0.383 ± 0.0490	0.374 ± 0.0624

Terminal half-life (t1/2)

The mean terminal half-life of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
------------------	---------------------	----------------



92

	t1/2 (h) un-transformed	1.853 ± 0.3636	1.931 ± 0.4777
	AUC_%Extrap_obs The mean AUC_%Extrap_obs area of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:		
	Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
	AUC_%Extrap_obs (%) un-transformed	3.566 ± 3.2588	4.913 ± 5.4566
	Tmax The median Tmax of Reference Product-A and Test Product-B for MTIC is as follows:		
	Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
	Tmax (h)	1.250	2.000
	Power The power of test for un-transformed pharmacokinetic parameters, Cmax, AUC0-t and AUC0-∞ was found to be 76.2%, 100.0% and 100.0% respectively while for ln-transformed pharmacokinetic parameters, Cmax, AUC0-t and AUC0-∞ it was found to be 86.4%, 100.0% and 100.0% respectively.		
21. Results of safety	The total number of adverse events observed in the study was twenty-two. Out of the twenty-two adverse events, eighteen adverse events (13 vomiting, 3 nausea, 2 anorexia) were related to the drug. The breakdown by treatment group is as follows: Five adverse events reported by 8.57% (n=03) of the 35 patients who received test product-B and seventeen adverse events reported by 13.51% (n=05) of the 37 patients who received reference product-A. All the adverse events got resolved. Overall, the drug was well tolerated in single dose of 250 mg.		
22. Conclusion (assessment)	In general, the clinical portion of the study was completed with no serious or significant adverse events. The investigational drugs were both well tolerated by the patients, as a single dose administration. The adverse events that occurred during the study were mild in nature. All the adverse events were resolved. Efficacy Conclusion The Test Product-B (Temozolomide 250 mg capsules- Intas Pharmaceuticals Ltd., India, Batch No. H3026) when compared with the Reference Product-A [Temodal 250 mg Capsules – SPO Labo N.V. Belgium, Batch No. 115637501] meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and to extent of absorption of Temozolomide and MTIC as set in the protocol.		

Applicant
(Registration
Certificate
holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals Limited,
ou=Regulatory Affairs,
email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN
Date: 2021.04.23 17:36:09 +05'30'

(signature)

Dasgupta Asha Peter

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА