

26/10/22

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
No.1

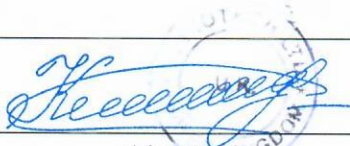
1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate film-coated tablets 200 mg/300 mg
2. Applicant	M.BIOTECH LIMITED Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom
3. Manufacturer	Mylan Laboratories Limited 1) H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Aurangabad, Maharashtra State, 431136, India 2) Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur, District Dhar, Madhya Pradesh, 454775, India
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic drug.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	US/AHD/07/003 A randomized, open label, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover bioequivalence study of Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited, India and the reference product Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine) 300mg/200mg tablets of Gilead Sciences, USA in healthy adult human subjects, under fasting conditions.

6. Clinical trial phase	Phase-I (Bioequivalence, Fasting Conditions)
7. Period of clinical trial conduction	Period I: 16/04/2007 to 20/04/2007 Period II: 26/04/2007 to 30/04/2007
8. Countries where clinical trial has been conducted	Clinical facility: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd 4th floor, the Grand Monarch, Near Seema Hall, Anand Nagar Road, Satellite, Ahmedabad-380015, India Analytical facility: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd A-31, M.I.D.C, T.T.C., Industrial Area, Khairne, Navi Mumbai-400709, India
9. Number of enrolled population	Planned: 50 Data for 43 subjects were complete.
10. Aim and secondary goals of clinical trial	The objective of this study was to demonstrate bioequivalence between Test Product (A) Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited and the corresponding Reference Product (B): Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate / Emtricitabine) 300mg/200mg tablets of Gilead Sciences, USA under fasting conditions in healthy, adult, male subjects in a randomized crossover study. Safety: To monitor the safety and tolerability of a single dose of Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg in a healthy subjects.
11. Design of clinical trial	A randomized open label, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover design.
12. Main criteria for enrollment	Healthy, adult, male subjects, aged from 18 to 45 years.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Investigated medicinal product: Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg Method of administration: oral Strength: 300mg/200mg
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Investigated medicinal product: Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate/ Emtricitabine) tablets Method of administration: oral Strength: 300mg/200mg
15. Concurrent therapy	Not Applicable

16. Criteria for efficiency assessment	The 90% parametric confidence intervals were conducted for the ratios of the means of log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ for the test and reference products. Bioequivalence was to be conducted if 90 % confidence interval for the ratio estimate of log transformed C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ falls within the acceptance limits of 80.00-125.00 %. Tenofovir and emtricitabine was considered for statistical analysis and establishing bioequivalence.																																																																				
17. Criteria for safety assessment	Safety of subjects was evaluated by clinical examination (before ccheck-in and before check out and at the last ambulatory sample in each period) and by measuring vital signs and by monitoring clinical adverse events during each period.																																																																				
18. Statistical methods	ANOVA, 90 % confidance interval for the ratio of the population means for untransformed and log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ were performed using SAS Version 9.1 software. T_{max} was evaluated by non-parametric Wilcoxon test using SAS Version 9.1 software.																																																																				
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Male, healthy subjects. Mean age (yrs): 26.16; max age (yrs): 37; min age (yrs): 19. Mean height (cm): 167.42; max height (cm): 176; min height (cm): 155. Mean weight (kg): 58.95; max height (cm): 76; min height (cm): 50.																																																																				
20. Results of efficiency	<p>Pharmacokinetic Results:</p> <table border="1" data-bbox="368 1055 1460 1458"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters</th> <th colspan="5">Tenofovir</th> </tr> <tr> <th colspan="2">*Geometric mean</th> <th>% Ratio</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval for Log-transformed data</th> </tr> <tr> <th>Test (A)</th> <th>Reference (B)</th> <th>A/B</th> <th>Lower Limit</th> <th>Upper Limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>2067.28</td> <td>2038.31</td> <td>101.42</td> <td>90.18</td> <td>114.06</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>1445.44</td> <td>1365.54</td> <td>105.85</td> <td>93.85</td> <td>119.38</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>298.74</td> <td>285.32</td> <td>104.70</td> <td>95.18</td> <td>115.18</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="368 1514 1460 1917"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters</th> <th colspan="5">Emtricitabine</th> </tr> <tr> <th colspan="2">*Geometric mean</th> <th>% Ratio</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval for Log-transformed data</th> </tr> <tr> <th>Test (A)</th> <th>Reference (B)</th> <th>A/B</th> <th>Lower Limit</th> <th>Upper Limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>8590.26</td> <td>8401.16</td> <td>102.25</td> <td>98.74</td> <td>105.89</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>7973.87</td> <td>7793.75</td> <td>102.31</td> <td>98.68</td> <td>106.08</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1685.85</td> <td>1676.84</td> <td>100.54</td> <td>94.56</td> <td>106.89</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Geometric mean has taken as the antilog (exponential) of the Least square mean of the log-transformed data.</p>	Parameters	Tenofovir					*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data		Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit	$AUC_{0-\infty}$	2067.28	2038.31	101.42	90.18	114.06	AUC_{0-t}	1445.44	1365.54	105.85	93.85	119.38	C_{max}	298.74	285.32	104.70	95.18	115.18	Parameters	Emtricitabine					*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data		Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit	$AUC_{0-\infty}$	8590.26	8401.16	102.25	98.74	105.89	AUC_{0-t}	7973.87	7793.75	102.31	98.68	106.08	C_{max}	1685.85	1676.84	100.54	94.56	106.89
Parameters	Tenofovir																																																																				
	*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data																																																																	
	Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit																																																																
$AUC_{0-\infty}$	2067.28	2038.31	101.42	90.18	114.06																																																																
AUC_{0-t}	1445.44	1365.54	105.85	93.85	119.38																																																																
C_{max}	298.74	285.32	104.70	95.18	115.18																																																																
Parameters	Emtricitabine																																																																				
	*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data																																																																	
	Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit																																																																
$AUC_{0-\infty}$	8590.26	8401.16	102.25	98.74	105.89																																																																
AUC_{0-t}	7973.87	7793.75	102.31	98.68	106.08																																																																
C_{max}	1685.85	1676.84	100.54	94.56	106.89																																																																

21. Results of safety	Adverse events were reported during the study. No serious adverse event were reported in the study.
22. Conclusion (assessment)	The test product (A): Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited, India is bioequivalent to the Reference Product (B): Truvada® 300mg/200mg tablets manufactured by Gilead Sciences Inc, USA in terms of rate and extent of absorption.

Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

FedKiv Kateryna

(surname, name, father's name)

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

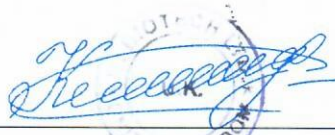
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксилу фумарат таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/300 мг
2. Заявник	М.БІОТЕК ЛІМІТЕД Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
3. Виробник	Майлан Лабораторіз Лімітед 1) Н-12 та Н-13, МІДС, Уолуж, Аурангабад, Махараштра Стейт, 431136, Індія 2) Плот № 11, 12 та 13, Індоре Спешіал Економік Зоун, Фарма Зоун, Фейз II, Сектор III, Пітхампур, Дістрікт Дхар, Мадхья Прадеш, 454775, Індія
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заява на генеричний лікарський засіб.

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	US/AHD/07/003 Рандомізоване, відкрите, двоперіодне, двопослідовне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін компанії Майлан Лабораторіз Лімітед та референтного лікарського засобу Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки по 300 мг/200 мг компанії Gilead Sciences, США у здорових дорослих людей в умовах натще.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза-I (біоеквівалентність, умови натще)
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: 16/04/2007 по 20/04/2007 Період II: 26/04/2007 по 30/04/2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дільниця на якій проведені клінічні дослідження: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd 4th floor, the Grand Monarch, Near Seema Hall, Anand Nagar Road, Satellite, Ahmedabad-380015, India Дільниця на якій проведені аналітичні дослідження: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd A-31, M.I.D.C, T.T.C., Industrial Area, Khairne, Navi Mumbai-400709, India
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 50 Дані для 43 суб'єктів були завершені.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати біоеквівалентність тестового продукту (А) Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг компанії Майлан Лабораторіз Лімітед і референтного лікарського засобу (В): Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки по 300 мг/200 мг компанії Gilead Sciences, США в умовах натще у здорових дорослих чоловіків у рандомізованому перехресному дослідженні. Безпека: для моніторингу безпеки та переносимості одноразової дози лікарського засобу Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двоперіодне, двопослідовне, однодозове, з перехресним дизайном.
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі суб'єкти чоловічої статі, віком від 18 до 45 років.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки. Спосіб застосування: пероральний. Сила дії: 300 мг/200 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки. Спосіб застосування: пероральний. Сила дії: 300 мг/200 мг.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	90% параметричні довірчі інтервали проводили для співвідношень середніх значень логарифмічних фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного та референтного препаратів. Біоеквівалентність слід проводити, якщо 90% довірчий інтервал для оцінки співвідношення логарифмічних трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ потрапляє в допустимі межі 80,00-125,00%. Тенофовір і емтрицитабін розглядалися для статичного аналізу та встановлення біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку суб'єктів оцінювали шляхом клінічного обстеження (перед реєстрацією та перед випискою та під час останньої амбулаторної проби в кожному періоді), а також шляхом вимірювання життєво важливих ознак і моніторингу клінічних побічних явищ протягом кожного періоду.
18. Статистичні методи	ANOVA, 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх популяцій для нетрансформованих і логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ проводили за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.1. T_{max} оцінювали за допомогою непараметричного тесту Wilcoxon з використанням програмного забезпечення SAS версії 9.1.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові суб'єкти чоловічої статі. Середній вік (років): 26,16; максимальний вік (років): 37; мінімальний вік (років): 19. Середній зріст (см): 167,42; максимальний зріст (см): 176; мінімальний зріст (см): 155. Середня вага (кг): 58,95; максимальна висота (см): 76; мінімальна висота (см): 50.

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати:					
	Параметри	Тенофовір				
		* Середнє геометричне		% відношення	90% Довірчий інтервал для логарифмічних даних	
		Досліджуваний лікарський засіб (А)	репарат порівняння (В)	А/В	Нижня межа	Верхня межа
	AUC _{0-∞}	2067,28	2038,31	101,42	90,18	114,06
	AUC _{0-t}	1445,44	1365,54	105,85	93,85	119,38
	C _{max}	298,74	285,32	104,70	95,18	115,18
	Параметри	Емтрицитабін				
		* Середнє геометричне		% відношення	90% Довірчий інтервал для логарифмічних даних	
		Досліджуваний лікарський засіб (А)	репарат порівняння (В)	А/В	Нижня межа	Верхня межа
AUC _{0-∞}	8590,26	8401,16	102,25	98,74	105,89	
AUC _{0-t}	7973,87	7793,75	102,31	98,68	106,08	
C _{max}	1685,85	1676,84	100,54	94,56	106,89	
* Середнє геометричне прийнято як антилогарифм (експоненціал) айменшого середнього квадратичного логарифмічного перетворення даних.						
21. Результати безпеки	Під час дослідження повідомлялося про побічні явища. У дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів.					
22. Висновок (заклучення)	Випробований продукт (А): Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг компанії Майлан Лабораторіз Лімітед є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (В): Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки по 300 мг/200 мг виробництва компанії Gilead Sciences, США щодо швидкості та ступіню поглинання.					

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Федків Катерина
 (П. І. Б.)

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
No.2

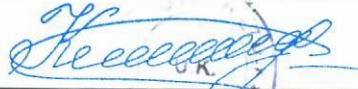
1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate film-coated tablets 200 mg/300 mg
2. Applicant	M.BIOTECH LIMITED Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom
3. Manufacturer	Mylan Laboratories Limited 1) H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Aurangabad, Maharashtra State, 431136, India 2) Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur, District Dhar, Madhya Pradesh, 454775, India
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic drug.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	US/AHD/07/004 A randomized, open label, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover bioequivalence study of Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited, India and the reference product Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine) 300mg/200mg tablets of Gilead Sciences, USA in healthy adult human subjects, under fed conditions.


6. Clinical trial phase	Phase-I (Bioequivalence, Fed Conditions)
7. Period of clinical trial conduction	Period I: 18/04/2007 to 22/04/2007 Period II: 04/05/2007 to 08/05/2007
8. Countries where clinical trial has been conducted	Clinical facility: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd 4th floor, the Grand Monarch, Near Seema Hall, Anand Nagar Road, Satellite, Ahmedabad-380015, India Analytical facility: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd A-31, M.I.D.C, T.T.C., Industrial Area, Khairne, Navi Mumbai-400709, India
9. Number of enrolled population	Planned: 36 Data for 32 subjects were complete.
10. Aim and secondary goals of clinical trial	The objective of this study was to demonstrate bioequivalence between Test Product (A) Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited and the corresponding Reference Product (B): Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate / Emtricitabine) 300mg/200mg tablets of Gilead Sciences, USA under fed conditions in healthy, adult, male subjects in a randomized crossover study. Safety: To monitor the safety and tolerability of a single dose of Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg in a healthy male subjects.
11. Design of clinical trial	A randomized open label, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover design.
12. Main criteria for enrollment	Healthy, adult, male subjects, aged from 18 to 45 years.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Investigated medicinal product: Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg Method of administration: oral Strength: 300mg/200mg
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Investigated medicinal product: Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarate/ Emtricitabine) tablets Method of administration: oral Strength: 300mg/200mg
15. Concurrent therapy	Not Applicable

16. Criteria for efficiency assessment	The 90% parametric confidence intervals were conducted for the ratios of the means of log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ for the test and reference products. Bioequivalence was to be conducted if 90 % confidence interval for the ratio estimate of log transformed C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ falls within the acceptance limits of 80.00-125.00 %. Tenofovir and emtricitabine was considered for statistical analysis and establishing bioequivalence.																																																																				
17. Criteria for safety assessment	Safety of subjects was evaluated by clinical examination (before check-in and before check out and at the last ambulatory sample in each period) and by measuring vital signs and by monitoring clinical adverse events during each period.																																																																				
18. Statistical methods	ANOVA, 90 % confidence interval for the ratio of the population means for untransformed and log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ were performed using SAS Version 9.1 software. T_{max} was evaluated by non-parametric Wilcoxon test using SAS Version 9.1 software.																																																																				
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Male, healthy subjects. Mean age (yrs): 28.39; max age (yrs): 41; min age (yrs): 20. Mean height (cm): 167.53; max height (cm): 186; min height (cm): 152. Mean weight (kg): 59.31; max height (cm): 77; min height (cm): 50.																																																																				
20. Results of efficiency	<p>Pharmacokinetic Results:</p> <table border="1" data-bbox="375 1041 1471 1444"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters</th> <th colspan="5">Tenofovir</th> </tr> <tr> <th colspan="2">*Geometric mean</th> <th>% Ratio</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval for Log-transformed data</th> </tr> <tr> <th>Test (A)</th> <th>Reference (B)</th> <th>A/B</th> <th>Lower Limit</th> <th>Upper Limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>2867.87</td> <td>2933.44</td> <td>97.77</td> <td>93.28</td> <td>102.47</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>2467.92</td> <td>2526.52</td> <td>97.68</td> <td>92.73</td> <td>102.90</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>278.41</td> <td>278.37</td> <td>100.01</td> <td>90.51</td> <td>110.51</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="375 1500 1471 1904"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters</th> <th colspan="5">Emtricitabine</th> </tr> <tr> <th colspan="2">*Geometric mean</th> <th>% Ratio</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval for Log-transformed data</th> </tr> <tr> <th>Test (A)</th> <th>Reference (B)</th> <th>A/B</th> <th>Lower Limit</th> <th>Upper Limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>9572.99</td> <td>9616.70</td> <td>99.55</td> <td>96.78</td> <td>102.39</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>9278.54</td> <td>9319.28</td> <td>99.56</td> <td>96.63</td> <td>102.58</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1521.12</td> <td>1597.37</td> <td>95.23</td> <td>88.68</td> <td>102.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Geometric mean has taken as the antilog (exponential) of the Least square mean of the log-transformed data.</p>	Parameters	Tenofovir					*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data		Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit	$AUC_{0-\infty}$	2867.87	2933.44	97.77	93.28	102.47	AUC_{0-t}	2467.92	2526.52	97.68	92.73	102.90	C_{max}	278.41	278.37	100.01	90.51	110.51	Parameters	Emtricitabine					*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data		Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit	$AUC_{0-\infty}$	9572.99	9616.70	99.55	96.78	102.39	AUC_{0-t}	9278.54	9319.28	99.56	96.63	102.58	C_{max}	1521.12	1597.37	95.23	88.68	102.25
Parameters	Tenofovir																																																																				
	*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data																																																																	
	Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit																																																																
$AUC_{0-\infty}$	2867.87	2933.44	97.77	93.28	102.47																																																																
AUC_{0-t}	2467.92	2526.52	97.68	92.73	102.90																																																																
C_{max}	278.41	278.37	100.01	90.51	110.51																																																																
Parameters	Emtricitabine																																																																				
	*Geometric mean		% Ratio	90% Confidence Interval for Log-transformed data																																																																	
	Test (A)	Reference (B)	A/B	Lower Limit	Upper Limit																																																																
$AUC_{0-\infty}$	9572.99	9616.70	99.55	96.78	102.39																																																																
AUC_{0-t}	9278.54	9319.28	99.56	96.63	102.58																																																																
C_{max}	1521.12	1597.37	95.23	88.68	102.25																																																																

21. Results of safety	Adverse events were reported during the study.
22. Conclusion (assessment)	The test product (A): Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine tablets 300mg/200mg of Mylan Laboratories Limited, India is bioequivalent to the Reference Product (B): Truvada® 300mg/200mg tablets manufactured by Gilead Sciences Inc, USA in terms of rate and extent of absorption.

Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)


(surname, name, father's name)

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
№2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксилу фумарат таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/300 мг
2. Заявник	М.БІОТЕК ЛІМІТЕД Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
3. Виробник	Майлан Лабораторіз Лімітед 1) Н-12 та Н-13, МІДС, Уолуж, Аурангабад, Махараштра Стейт, 431136, Індія 2) Плот № 11, 12 та 13, Індоре Спеціал Економік Зоун, Фарма Зоун, Фейз II, Сектор III, Пітхампур, Дістрікт Дхар, Мадхья Прадеш, 454775, Індія
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заява на генеричний лікарський засіб.

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	US/AHD/07/004 Рандомізоване, відкрите, двоперіодне, двопослідовне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін компанії Майлан Лабораторіз Лімітед та референтного лікарського засобу Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) 300 мг/200 мг таблетки компанії Gilead Sciences, США у здорових дорослих людей в умовах після прийому їжі.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза-I (біоеквівалентність, умови після прийому їжі.)
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: 18/04/2007 по 22/04/2007 Період II: 04/05/2007 по 08/05/2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дільниця на якій проведені клінічні дослідження: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd 4th floor, the Grand Monarch, Near Seema Hall, Anand Nagar Road, Satellite, Ahmedabad-380015, India Дільниця на якій проведені аналітичні дослідження: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd A-31, M.I.D.C, T.T.C., Industrial Area, Khairne, Navi Mumbai-400709, India
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 Дані для 32 суб'єктів були завершені.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати біоеквівалентність тестового продукту (А) Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг компанії Майлан Лабораторіз Лімітед і референтного лікарського засобу (В): Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки по 300 мг/200 мг компанії Gilead Sciences, США в умовах після прийому їжі у здорових дорослих чоловіків у рандомізованому перехресному дослідженні. Безпека: для моніторингу безпеки та переносимості одноразової дози лікарського засобу Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двоперіодне, двопослідовне, однодозове, з перехресним дизайном.
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі суб'єкти чоловічої статі, віком від 18 до 45 років.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки. Спосіб застосування: пероральний. Сила дії: 300 мг/200 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки. Спосіб застосування: пероральний. Сила дії: 300 мг/200 мг.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	90% параметричні довірчі інтервали проводили для співвідношень середніх значень логарифмічних фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного та референтного препаратів. Біоеквівалентність слід проводити, якщо 90% довірчий інтервал для оцінки співвідношення логарифмічних трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ потрапляє в допустимі межі 80,00-125,00%. Тенофовір і емтрицитабін розглядалися для статичного аналізу та встановлення біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку суб'єктів оцінювали шляхом клінічного обстеження (перед реєстрацією та перед випискою та під час останньої амбулаторної проби в кожному періоді), а також шляхом вимірювання життєво важливих ознак і моніторингу клінічних побічних явищ протягом кожного періоду.
18. Статистичні методи	ANOVA, 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх популяцій для нетрансформованих і логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ проводили за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.1. T_{max} оцінювали за допомогою непараметричного тесту Wilcoxon з використанням програмного забезпечення SAS версії 9.1.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові суб'єкти чоловічої статі. Середній вік (років): 28,39; максимальний вік (роки): 41; мінімальний вік (років): 20. Середній зріст (см): 167,53; максимальний зріст (см): 186; мінімальний зріст (см): 152. Середня вага (кг): 59,31; максимальна висота (см): 77; мінімальна висота (см): 50.

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати:					
	Тенофовір					
	Параметри	* Середнє геометричне		%Відношення A/B	90% Довірчий інтервал для логарифмічних даних	
		Досліджуваний лікарський засіб (A)	репарат порівняння (B)		Нижня межа	Верхня межа
	AUC _{0-∞}	2867,87	2933,44	97,77	93,28	102,47
	AUC _{0-t}	2467,92	2526,52	97,68	92,73	102,90
	C _{max}	278,41	278,37	100,01	90,51	110,51
	Емтрицитабін					
	Параметри	* Середнє геометричне		%Відношення A/B	90% Довірчий інтервал для логарифмічних даних	
		Досліджуваний лікарський засіб (A)	репарат порівняння (B)		Нижня межа	Верхня межа
AUC _{0-∞}	9572,99	9616,70	99,55	96,78	102,39	
AUC _{0-t}	9278,54	9319,28	99,56	96,63	102,58	
C _{max}	1521,12	1597,37	95,23	88,68	102,25	
* Середнє геометричне прийнято як антилогарифм (експоненціал) айменшого середнього квадратичного логарифмічного перетворення даних.						
21. Результати безпеки	Під час дослідження повідомлялося про побічні явища.					
22. Висновок (заключення)	Випробований продукт (A): Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін таблетки по 300 мг/200 мг компанії Майлан Лабораторіз Лімітед є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (B): Трувада (Тенофовіру дизопроксилу фумарат та Емтрицитабін) таблетки по 300 мг/200 мг виробництва компанії Gilead Sciences, США щодо швидкості та ступіню поглинання.					

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Тетяна Катерина
 (П. І. Б.)