

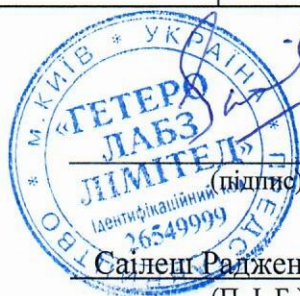
Додаток 29
 до Порядку проведення експертизи
 реєстраційних матеріалів на лікарські
 засоби, що подаються на державну
 реєстрацію (перереєстрацію), а також
 експертизи матеріалів про внесення
 змін до реєстраційних матеріалів
 протягом дії реєстраційного
 посвідчення
 (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Тадафіл (Тадалафіл) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження підгострої токсичності при пероральному введенні трьох рівнів клінічно рекомендованих доз (0,9; 2,7; 9 мг) проводили на мишах і щурах.
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	Результати вивчення підгострої токсичності (28 днів), проведені компанією Гетеро Лабз Лімітед на щурах та мишах свідчать, що Тадалафіл не спричиняв у піддослідних тварин будь-яких значущих змін у фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістологічних параметрах при пероральному введенні трьох різних доз за рекомендованою схемою клінічного застосування.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сален Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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

2

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

**Звіт
про клінічне дослідження**

1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Тадафіл (Тадалафіл) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене після прийому їжі (fed study):</i> An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover bioequivalence study of two products of Tadalafil Tablets 20 mg of Hetero Labs Limited, India comparing with Cialis® (Tadalafil) tablets 20 mg of Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA in normal, healthy, adult, human male subjects under fed condition. Проект №: 0317-16.
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза – I дослідження (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене після прийому їжі:</i> Період – I: 01 вересня 2016 р. – 06 вересня 2016 р. Період – II: 15 вересня 2016 р. – 20 вересня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних суб'єктів	<i>Дослідження, проведене після прийому їжі:</i> Заплановано для включення: 42 Закінчили участь до прийому препарату: 02 Введення препарату в Періоді – I: 42

	<p>Введення препарату в Періоді – II: 38 Закінчили участь після прийому препарату/припинили прийом препарату: 04 Включено до аналізу: 38 Включено до статистичного аналізу: 38</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Порівняти біоеквівалентність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора у порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових дорослих чоловіків після прийому їжі та оцінити біоеквівалентність. Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Це дослідження було розроблене як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення однократної дози лікарського засобу в двох послідовностях, яке складається з двох періодів.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Для участі в дослідженні включають здорових дорослих чоловіків-добровольців віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² (включно), які здатні зрозуміти та дотримуватися процедур дослідження, а також підписали форму інформованої згоди. Під час скринінгу вони не повинні мати будь-яких суттєвих захворювань або клінічно значущих відхилень від норми показників медичного анамнезу, клінічного обстеження, лабораторного обстеження, ЕКГ в 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (задньо-передня проекція). Для участі в дослідженні перевіряли волонтерів, які відповідали всім критеріям включення та критеріям виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Тадалафіл, таблетки 20 мг; для перорального застосування</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Сіаліс® (Тадалафіл), таблетки 20 мг; для перорального застосування</p>
15. Супутня терапія	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби [в тому числі стимулятори гуанілатциклази (ГЦ), наприклад, ріоцигуат та рослинні лікарські засоби] в будь-який момент часу протягом 14 днів до введення препарату під час Періоду-I до завершення дослідження (тобто до отримання останнього амбулаторного зразку за Період-II). Під час проведення дослідження ніхто з суб'єктів не приймав супутніх лікарських засобів.</p>
16. Критерії оцінки	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі:</p>

ефективності	<p>Для оцінки ефективності, під час кожного періоду у моменти часу, зазначені у протоколі, було зібрано загалом 27 зразків крові. Для визначення фармакокінетичних параметрів Тадалафілу використовували стандартну некомпартментну модель Phoenix® WinNonlin® версії 6.4 (Certara L.P.).</p> <p>Критерії висновків щодо біоеквівалентності є такими:</p> <p>Зроблено висновки щодо біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу-(Т) (Тадалафіл) у порівнянні з референтним лікарським засобом-(R) (Сіаліс®), якщо 90 % довірчий інтервал (ДІ) відповідає діапазону прийнятних значень, що визначено далі для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів для тадалафілу.</p> <table border="1" data-bbox="587 645 1476 768"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</td> <td>80,00 - 125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати цього дослідження продемонстрували, що критерії, які використовувалися для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним (Т) (Тадалафіл) та референтним (R) (Сіаліс®) лікарськими засобами були виконані.</p> <p>90 % довірчі інтервали (ДІ) співвідношення середніх геометричних найменших квадратів досліджуваного лікарського засобу (Т) та препарату порівняння (R) для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00-125,00 %.</p> <p>Отже, випробовуваний препарат-Т є біоеквівалентним референтному препарату-R в умовах дослідження натщесерце.</p>	Параметри	Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ	C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80,00 - 125,00 %
Параметри	Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ				
C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80,00 - 125,00 %				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі:</p> <p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, ЕКГ в 12 відведеннях, рентгену грудної клітки (задньо-передня проекція), ортостатичної гіпотензії, показників клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, імунологічний аналіз та аналізу сечі) та суб'єктивної симптоматики та контролю небажаних явищ.</p>				
18. Статистичні методи	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі:</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів тадалафілу розраховують описову статистику та реєструють дані. Для тадалафілу проводять дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ та реєструють результати. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів тадалафілу C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ розраховують 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних для лікарських засобів, методом найменших квадратів.</p> <p>Всі статистичні аналізи тадалафілу виконують за допомогою</p>				

	PROC MIXED програмного забезпечення SAS® версії 9.3 (SAS Institute Inc., США).																													
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) для віку, зросту, маси тіла та ІМТ 42 суб'єктів (суб'єкти № 1001-1022, 2023, 1024-1035, 2036 та 1037-1042), які під час дослідження отримали дозу досліджуваного препарату, та 38 суб'єктів (суб'єкти № 1001-1004, 1006-1008, 1010-1019, 1021, 2023, 1024-1035, 2036 та 1037-1042) які були включені в оцінювання біоеквівалентності, є такими:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє \pm СВ</th> </tr> <tr> <th>N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)</th> <th>N=38 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>30,5 \pm 7,26</td> <td>30,8 \pm 6,91</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>165,27 \pm 6,176</td> <td>164,75 \pm 5,843</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>57,003 \pm 6,9161</td> <td>57,049 \pm 6,7790</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>20,857 \pm 2,1309</td> <td>21,011 \pm 2,1529</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (од. вим.)	Середнє \pm СВ		N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)	N=38 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)	Вік (років)	30,5 \pm 7,26	30,8 \pm 6,91	Зріст (см)	165,27 \pm 6,176	164,75 \pm 5,843	Маса тіла (кг)	57,003 \pm 6,9161	57,049 \pm 6,7790	ІМТ (кг/м ²)	20,857 \pm 2,1309	21,011 \pm 2,1529												
Параметр (од. вим.)	Середнє \pm СВ																													
	N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)	N=38 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)																												
Вік (років)	30,5 \pm 7,26	30,8 \pm 6,91																												
Зріст (см)	165,27 \pm 6,176	164,75 \pm 5,843																												
Маса тіла (кг)	57,003 \pm 6,9161	57,049 \pm 6,7790																												
ІМТ (кг/м ²)	20,857 \pm 2,1309	21,011 \pm 2,1529																												
20. Результати ефективності	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Фармакокінетичні параметри тадалафілу для досліджуваного препарату-Т та референтного препарату-Р наведені в таблиці далі: Описова статистика середніх значень для тадалафілу (N = 38):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (Од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє \pm СВ (нетрансформовані дані)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Т)</th> <th>Референтний лікарський засіб (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (год)*</td> <td>3,667 (2,000 - 6,017)</td> <td>4,250 (2,750 - 6,000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>535,929 \pm 123,3494</td> <td>510,622 \pm 143,9623</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг.год/мл)</td> <td>14204,580 \pm 5512,5746</td> <td>13875,584 \pm 5154,2851</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (нг.год/мл)</td> <td>15591,014 \pm 6968,9392</td> <td>15163,846 \pm 6258,8564</td> </tr> <tr> <td>λ_z (л/год)</td> <td>0,032 \pm 0,0080</td> <td>0,033 \pm 0,0093</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (год)</td> <td>23,243 \pm 7,5045</td> <td>22,808 \pm 7,5010</td> </tr> <tr> <td>AUC_% Extrapol_obs (%)</td> <td>7,210 \pm 7,1447</td> <td>7,111 \pm 6,0108</td> </tr> <tr> <td>R² скорегований</td> <td>0,993 \pm 0,0090</td> <td>0,995 \pm 0,0062</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max} представлено як значення медіани (мінімальне та максимальне значення). Відносний аналіз біоеквівалентності (тобто середнє геометричне, розраховано методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність CV та потужність) досліджуваного лікарського засобу-Т у порівнянні з референтним лікарським засобом-Р тадалафілу наведено в таблиці далі: Результати відносної біоеквівалентності для тадалафілу (N = 38)</p>	Параметри (Од. вим.)	Середнє \pm СВ (нетрансформовані дані)		Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (Р)	T _{max} (год)*	3,667 (2,000 - 6,017)	4,250 (2,750 - 6,000)	C _{max} (нг/мл)	535,929 \pm 123,3494	510,622 \pm 143,9623	AUC _{0-t} (нг.год/мл)	14204,580 \pm 5512,5746	13875,584 \pm 5154,2851	AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	15591,014 \pm 6968,9392	15163,846 \pm 6258,8564	λ _z (л/год)	0,032 \pm 0,0080	0,033 \pm 0,0093	t _{1/2} (год)	23,243 \pm 7,5045	22,808 \pm 7,5010	AUC_% Extrapol_obs (%)	7,210 \pm 7,1447	7,111 \pm 6,0108	R ² скорегований	0,993 \pm 0,0090	0,995 \pm 0,0062
Параметри (Од. вим.)	Середнє \pm СВ (нетрансформовані дані)																													
	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (Р)																												
T _{max} (год)*	3,667 (2,000 - 6,017)	4,250 (2,750 - 6,000)																												
C _{max} (нг/мл)	535,929 \pm 123,3494	510,622 \pm 143,9623																												
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	14204,580 \pm 5512,5746	13875,584 \pm 5154,2851																												
AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	15591,014 \pm 6968,9392	15163,846 \pm 6258,8564																												
λ _z (л/год)	0,032 \pm 0,0080	0,033 \pm 0,0093																												
t _{1/2} (год)	23,243 \pm 7,5045	22,808 \pm 7,5010																												
AUC_% Extrapol_obs (%)	7,210 \pm 7,1447	7,111 \pm 6,0108																												
R ² скорегований	0,993 \pm 0,0090	0,995 \pm 0,0062																												

Параметри	Середнє геометричне			90 % ДІ	Внутрішньо-суб'єктна варіабельність CV (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Еталонний лікарський засіб (R)	Співвідношення (T/R) %			
$\ln C_{\max}$	522,822	493,198	106,0	100,30-112,04	14,3	100,0
$\ln AUC_{0-t}$	13363,396	13021,716	102,6	96,00 - 109,71	17,3	100,0
$\ln AUC_{0-\infty}$	14461,585	14050,381	102,9	96,02 - 110,33	18,1	100,0
21. Результати безпеки	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Під час дослідження небажані явища не зареєстровані. Під час дослідження небажані явища не зареєстровані. У суб'єктів дослідження клінічно значущі результати під час оцінки життєво важливих показників та лабораторних аналізів були відсутніми. Крім того, суб'єкти № 1005, 1009 та 1022 не повідомили свої результати для оцінки безпеки після завершення дослідження навіть після кількох спроб, і, отже, вважали, що вибув з періоду подальшого спостереження.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження, проведене після прийому їжі: Досліджуваний лікарський засіб-Т при порівнянні з референтним лікарським засобом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності у відношенні до C_{\max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для тадалафілу, введеного після прийому їжі, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі. Дані, отримані в ході цього дослідження, доводять, що досліджуваний лікарський засіб та референтний лікарський засіб добре переносилися.</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 дослідження**

1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Тадафіл (Тадалафіл) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце (fasting study):</i> An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover bioequivalence study of two products of Tadalafil Tablets 20 mg of Hetero Labs Limited, India comparing with Cialis® (Tadalafil) tablets 20 mg of Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA in normal, healthy, adult, human male subjects under fasting condition. Проект №: 0316-16.
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза – I дослідження (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене натщесерце:</i> Період – I: 23 травня 2016 р. – 28 травня 2016 р. Період – II: 08 червня 2016 р. – 13 червня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних суб'єктів	<i>Дослідження, проведене натщесерце:</i> Заплановано для включення: 48 Закінчили участь до прийому препарату: 01 Введення препарату в Періоді-I: 48

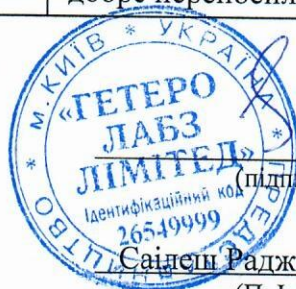
	<p>Введення препарату в Періоді-II: 42 Закінчили участь після прийому препарату/припинили прийом препарату: 06 Включено до аналізу: 42 Включено до статистичного аналізу: 42</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Порівняти біоеквівалентність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора у порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових дорослих чоловіків натщесерце та оцінити біоеквівалентність. Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Це дослідження було розроблене як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення однократної дози лікарського засобу в двох послідовностях, яке складається з двох періодів.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Для участі в дослідженні включають здорових дорослих чоловіків-добровольців віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² (включно), які здатні зрозуміти та дотримуватися процедур дослідження, а також підписали форму інформованої згоди. Під час скринінгу вони не повинні мати будь-яких суттєвих захворювань або клінічно значущих відхилень від норми показників медичного анамнезу, клінічного обстеження, лабораторного обстеження, ЕКГ в 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (задньо-передня проекція). Для участі в дослідженні перевіряли волонтерів, які відповідали всім критеріям включення та критеріям виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Тадалафіл, таблетки 20 мг; для перорального застосування</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Сіаліс® (Тадалафіл), таблетки 20 мг; для перорального застосування</p>
15. Супутня терапія	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби [в тому числі стимулятори гуанілатциклази (ГЦ), наприклад, ріоцигуат та рослинні лікарські засоби] в будь-який момент часу протягом 14 днів до введення препарату під час Періоду-I до завершення дослідження (тобто до отримання останнього амбулаторного зразку за Період-II).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Для оцінки ефективності, під час кожного періоду у часові</p>

	<p>моменти, що зазначені у протоколі, було зібрано загалом 27 зразків крові. Для визначення фармакокінетичних параметрів Тадалафілу використовували стандартну некомпартментну модель Phoenix[®] WinNonlin[®] версії 6.4 (Certara L.P.).</p> <p>Критерії висновків щодо біоеквівалентності є такими:</p> <p>Зроблено висновки щодо біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу-(Т) (Тадалафіл) у порівнянні з референтним лікарським засобом-(R) (Сіаліс[®]), якщо 90 % довірчий інтервал (ДІ) відповідає діапазону прийнятних значень, що визначено далі для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів для тадалафілу.</p> <table border="1" data-bbox="587 600 1481 728"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</td> <td>80,00 - 125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати цього дослідження продемонстрували, що критерії, які використовувалися для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним (Т) (Тадалафіл) та референтним (R) (Сіаліс[®]) лікарськими засобами були виконані.</p> <p>90 % довірчі інтервали (ДІ) співвідношення середніх геометричних найменших квадратів досліджуваного лікарського засобу (Т) та препарату порівняння (R) для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00-125,00 %.</p> <p>Отже, випробовуваний препарат-Т є біоеквівалентним референтному препарату-R в умовах дослідження натщесерце.</p>	Параметри	Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ	C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80,00 - 125,00 %
Параметри	Діапазон прийнятних значень 90 %-го ДІ				
C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80,00 - 125,00 %				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідження, проведене натщесерце:</p> <p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, ЕКГ в 12 відведеннях, рентгену грудної клітки (задньо-передня проекція), ортостатичної гіпотензії, показників клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, імунологічний аналіз та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та контролю небажаних явищ.</p>				
18. Статистичні методи	<p>Дослідження, проведене натщесерце:</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів тадалафілу розраховують описову статистику та реєструють дані. Для тадалафілу проводять дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ та реєструють результати. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів тадалафілу C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ розраховують 90 % довірчі інтервали для відношення середніх геометричних для лікарських засобів, методом найменших квадратів.</p> <p>Всі статистичні аналізи тадалафілу виконують за допомогою</p>				

	PROC MIXED програмного забезпечення SAS® версії 9.3 (SAS Institute Inc., США).																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Середні значення ± стандартне відхилення (СВ) для віку, зросту, маси тіла та ІМТ 48 суб'єктів (суб'єкти № 1001-1033, 2034 та 1035-1048), які під час дослідження отримали дозу досліджуваного препарату, та 42 суб'єктів (суб'єкти № 1001, 1003-1009, 1012, 1014, 1015, 1017-1033, 2034, 1035-1038 та 1040-1048), які були включені в оцінювання біоеквівалентності, є такими:</p> <table border="1" data-bbox="566 548 1508 862"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє ± СВ</th> </tr> <tr> <th>N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)</th> <th>N=42 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>31,8 ± 6,52</td> <td>31,9 ± 6,45</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>168,21 ± 5,528</td> <td>167,86 ± 5,724</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>62,536 ± 7,6927</td> <td>62,343 ± 7,6179</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>22,079 ± 2,2572</td> <td>22,106 ± 2,2377</td> </tr> </tbody> </table>				Параметр (од. вим.)	Середнє ± СВ		N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)	N=42 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)	Вік (років)	31,8 ± 6,52	31,9 ± 6,45	Зріст (см)	168,21 ± 5,528	167,86 ± 5,724	Маса тіла (кг)	62,536 ± 7,6927	62,343 ± 7,6179	ІМТ (кг/м ²)	22,079 ± 2,2572	22,106 ± 2,2377																						
Параметр (од. вим.)	Середнє ± СВ																																										
	N=48 (Суб'єкти, що отримали дозу препарату)	N=42 (Суб'єкти, включені до аналізу БЕ)																																									
Вік (років)	31,8 ± 6,52	31,9 ± 6,45																																									
Зріст (см)	168,21 ± 5,528	167,86 ± 5,724																																									
Маса тіла (кг)	62,536 ± 7,6927	62,343 ± 7,6179																																									
ІМТ (кг/м ²)	22,079 ± 2,2572	22,106 ± 2,2377																																									
20. Результати ефективності	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Фармакокінетичні параметри тадалафілу для досліджуваного препарату-Т та референтного препарату-Р наведені в таблиці далі: Описова статистика середніх значень для тадалафілу (N = 42):</p> <table border="1" data-bbox="566 1041 1508 1668"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середнє ± СВ (нетрансформовані дані)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Т)</th> <th>Референтний лікарський засіб (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (год)*</td> <td>2,750 (0,684 - 5,000)</td> <td>2,750 (1,000 - 4,751)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>393,146 ± 102,9965</td> <td>422,018 ± 97,2761</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг.год/мл)</td> <td>13344,257 ± 4635,9074</td> <td>13374,642 ± 4397,8846</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (нг.год/мл)</td> <td>15374,740 ± 6036,3935</td> <td>15516,359 ± 5599,2300</td> </tr> <tr> <td>λ_z (л/год)</td> <td>0,027 ± 0,0108</td> <td>0,026 ± 0,0106</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (год)</td> <td>28,788 ± 9,9567</td> <td>30,423 ± 10,7703</td> </tr> <tr> <td>AUC_% Extrap_obs (%)</td> <td>11,188 ± 7,6362</td> <td>12,039 ± 7,9370</td> </tr> <tr> <td>R² скорегований</td> <td>0,993 ± 0,0139</td> <td>0,983 ± 0,0412</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max} представлено як значення медіани (мінімальне та максимальне значення). Відносний аналіз біоеквівалентності (тобто середнє геометричне, розраховано методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність CV та потужність) досліджуваного лікарського засобу-Т у порівнянні з референтним лікарським засобом-Р тадалафілу наведено в таблиці далі: Результати відносної біоеквівалентності для тадалафілу (N = 42)</p> <table border="1" data-bbox="566 2049 1508 2139"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Середнє геометричне</th> <th>90 % ДІ</th> <th>Внутрішньосуб'єктна варіабельність</th> <th>Потужність</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Параметри (од. вим.)	Середнє ± СВ (нетрансформовані дані)		Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (Р)	T _{max} (год)*	2,750 (0,684 - 5,000)	2,750 (1,000 - 4,751)	C _{max} (нг/мл)	393,146 ± 102,9965	422,018 ± 97,2761	AUC _{0-t} (нг.год/мл)	13344,257 ± 4635,9074	13374,642 ± 4397,8846	AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	15374,740 ± 6036,3935	15516,359 ± 5599,2300	λ _z (л/год)	0,027 ± 0,0108	0,026 ± 0,0106	t _{1/2} (год)	28,788 ± 9,9567	30,423 ± 10,7703	AUC_% Extrap_obs (%)	11,188 ± 7,6362	12,039 ± 7,9370	R ² скорегований	0,993 ± 0,0139	0,983 ± 0,0412	Параметри	Середнє геометричне	90 % ДІ	Внутрішньосуб'єктна варіабельність	Потужність					
Параметри (од. вим.)	Середнє ± СВ (нетрансформовані дані)																																										
	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (Р)																																									
T _{max} (год)*	2,750 (0,684 - 5,000)	2,750 (1,000 - 4,751)																																									
C _{max} (нг/мл)	393,146 ± 102,9965	422,018 ± 97,2761																																									
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	13344,257 ± 4635,9074	13374,642 ± 4397,8846																																									
AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	15374,740 ± 6036,3935	15516,359 ± 5599,2300																																									
λ _z (л/год)	0,027 ± 0,0108	0,026 ± 0,0106																																									
t _{1/2} (год)	28,788 ± 9,9567	30,423 ± 10,7703																																									
AUC_% Extrap_obs (%)	11,188 ± 7,6362	12,039 ± 7,9370																																									
R ² скорегований	0,993 ± 0,0139	0,983 ± 0,0412																																									
Параметри	Середнє геометричне	90 % ДІ	Внутрішньосуб'єктна варіабельність	Потужність																																							

	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (R)	Співвідношення (T/R) %		нью-суб'єктна варіабельність CV (%)	ність (%)	
	InC _{max}	377,435	409,624	92,1	87,63-96,89	13,7	100,0
	InAUC _{0-t}	12410,501	12464,993	99,6	94,10-105,34	15,4	100,0
	InAUC _{0-∞}	14004,385	14220,385	98,5	92,66-104,67	16,6	100,0
21. Результати безпеки	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Під час дослідження два (02) суб'єкти повідомили про два (02) небажаних явища (НЯ). Про одне (01) НЯ повідомляли у Період-II та про інше НЯ повідомляли під час оцінювання безпеки після закінчення дослідження. Про обидва НЯ повідомили суб'єкти після застосування референтного лікарського засобу-R. Обидва НЯ були легкими за характером, а за станом суб'єктів спостерігали до зникнення НЯ, окрім суб'єкту № 1004. Він не повідомив про НЯ та за його станом здоров'я не спостерігали навіть після кількох спроб, тому вважали, що вибув з періоду подальшого спостереження. За оцінкою причинно-наслідковий зв'язок для одного (01) НЯ вважали як малоімовірним, та можливим для іншого НЯ. Під час дослідження летальні випадки, суттєві або серйозні НЯ не зареєстровані.</p>						
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження, проведене натщесерце: Досліджуваний лікарський засіб-Т при порівнянні з референтним лікарським засобом-R відповідає критеріям біоеквівалентності у відношенні до C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для тадалафілу, введеного натщесерце, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі. Дані, отримані в ході цього дослідження, доводять, що досліджуваний лікарський засіб та еталонний лікарський засіб добре переносилися.</p>						

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Саїдеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)