

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):	СІАТУФ, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою СІАТУФ, таблетки по 20 мг, вкриті плівковою оболонкою				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лімітед ділянка №: 2, Маїтрівіхар, Амеерпет, Хайдарабад-500 038, штат Телангана, Індія.				
3. Виробник.	Ауробіндо Фарма Лтд. Юніт-VII, Спеціальна економічна зона, ТСПК, Плот № S1, Сарвей № 411/Р, 425/Р, 434/Р, 435/Р & 458/Р, Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж, Дждчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт, Штат Телангана, Індія.				
4. Проведені дослідження:	1	так	0	ні	Якщо ні, обґрунтувати
	<b>[Дослідження Біоеквівалентності в умовах після вживання їжі]</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, двічі перехресне, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні однократної дози Тадалафіл, таблетки по 20 мг виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія та Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс у 36 здорових дорослих чоловіків в умовах після вживання їжі.				
6. Фаза клінічного випробування	Період I: з 16.05.2017 до 20.05.2017 Період II: з 31.05.2017 до 04.06.2017				
7. Період проведення клінічного випробування	З 16.05.2017 по 04.06.2017				

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	<p>Заплановано: 36 (01-36) + 02 пацієнти в режимі очікування.  Зараховано: 36 (01-36) + 02 пацієнти в режимі очікування.  Включені: 36 (01-36).  Кількість пацієнтів, яким надана доза ЛЗ в період-I: 36 (01-36).  Кількість пацієнтів, яким надана доза ЛЗ в період-II: 32 (01-18, 21-33 та 36).  Кількість пацієнтів, що завершили дослідження: 32 (01-18, 21-33 та 36).  Вибуття/виключення: 04 (19, 20, 34 та 35).  Пацієнти включені для проведення біоаналізу: 36 (01-36).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Для того, щоб показати біоеквівалентність Досліджуваного лікарського засобу: Тадалафіл, таблетки по 20 мг, виробництва Ауробіндо Фарма Лтд., Індія та препарату порівняння: лікарського засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс у здорових дорослих чоловіків в умовах після вживання їжі.  Провести моніторинг безпеки та переносимості застосування одноразової пероральної дози досліджуваних лікарських засобів у пацієнтів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, двічі перехресне, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні однократної дози у 36 здорових дорослих чоловіків в умовах після вживання їжі.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки-добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-30 кг/м <sup>2</sup> відбирали відповідно до критеріїв включення та виключення. Їх стан був оцінений як здоровий на підставі попереднього медичного обстеження, 12 відведень ЕКГ, рентген грудної клітки та лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Доза:</b> 1x 20 мг.  <b>Спосіб введення:</b> Після нічного голодування щонайменше протягом 10.00 годин і рівно через 30 хвилин після подачі висококалорійної їжі з високим вмістом жиру пацієнтам вводили перорально одну дозу Тадалафіл, таблетки по 20 мг x 1 таблетку Досліджуваного лікарського засобу (Д) з 240 мл питної води кімнатної температури відповідно до графіку рандомізації в умовах після вживання їжі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Доза:</b> 1x 20 мг.  <b>Спосіб введення:</b> Після нічного голодування щонайменше протягом 10.00 годин і рівно через 30 хвилин після подачі висококалорійної їжі з високим вмістом жиру пацієнтам вводили перорально одну дозу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, вкриті оболонкою x 1 таблетку препарату порівняння (П) з 240 мл питної води кімнатної температури відповідно до графіку рандомізації в умовах після вживання їжі.</p>
15. Супутня терапія	Наскільки відомо лікареві, за винятком досліджуваного лікарського засобу, що застосовувався в дні дослідження,

	<p>пацієнти, які закінчили дослідження утримувались від використання будь-яких інших лікарських засобів (як рецептурних, так і безрецептурних), особливо за два тижні до початку дослідження та під час всього періоду дослідження. Перед кожним періодом дослідження всіх пацієнтів опитували щодо супутнього лікування, і жоден з пацієнтів не отримував/не застосовував жодного супутнього лікарського засобу протягом усього періоду дослідження, окрім пацієнтів № S8 та S28, які застосовували лікарські засоби для лікування міалгії в періоді-I.</p> <table border="1" data-bbox="580 472 1474 1077"> <thead> <tr> <th>Номер пацієнта</th> <th>S8</th> <th>S28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгова назва</td> <td>Acemiz 100</td> <td>Acemiz 100</td> </tr> <tr> <td>Назва лікарського засобу</td> <td>Ацеклофенак</td> <td>Ацеклофенак</td> </tr> <tr> <td>Кількість</td> <td>100 мг</td> <td>100 мг</td> </tr> <tr> <td>Серія №</td> <td>019D6AEL</td> <td>019D6AEL</td> </tr> <tr> <td>Дата виготовлення</td> <td>04/2016</td> <td>04/2016</td> </tr> <tr> <td>Термін придатності</td> <td>03/2018</td> <td>03/2018</td> </tr> <tr> <td>Рекомендована доза</td> <td>1 таблетка</td> <td>1 таблетка</td> </tr> <tr> <td>Спосіб застосування</td> <td>Перорально</td> <td>Перорально</td> </tr> <tr> <td>Дата та час введення</td> <td>18.05.2017 10:16 год.</td> <td>18.05.2017 14:07 год.</td> </tr> </tbody> </table>	Номер пацієнта	S8	S28	Торгова назва	Acemiz 100	Acemiz 100	Назва лікарського засобу	Ацеклофенак	Ацеклофенак	Кількість	100 мг	100 мг	Серія №	019D6AEL	019D6AEL	Дата виготовлення	04/2016	04/2016	Термін придатності	03/2018	03/2018	Рекомендована доза	1 таблетка	1 таблетка	Спосіб застосування	Перорально	Перорально	Дата та час введення	18.05.2017 10:16 год.	18.05.2017 14:07 год.
Номер пацієнта	S8	S28																													
Торгова назва	Acemiz 100	Acemiz 100																													
Назва лікарського засобу	Ацеклофенак	Ацеклофенак																													
Кількість	100 мг	100 мг																													
Серія №	019D6AEL	019D6AEL																													
Дата виготовлення	04/2016	04/2016																													
Термін придатності	03/2018	03/2018																													
Рекомендована доза	1 таблетка	1 таблетка																													
Спосіб застосування	Перорально	Перорально																													
Дата та час введення	18.05.2017 10:16 год.	18.05.2017 14:07 год.																													
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Випробований засіб вважається біоеквівалентом препарату порівняння, якщо відношення скоригованих геометричних середніх з довірчим інтервалом 90% Ln-перетворених параметрів <math>C_{max}</math>, та <math>AUC_{0-72}</math> Тадалафілу знаходяться в прийнятих межах (80,00-125,00%).</p> <table border="1" data-bbox="580 1301 1474 1458"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>100,90 -111,41</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-72}</math> (год., нг/мл)</td> <td>98,40 -106,57</td> </tr> </tbody> </table> <p>На основі цих результатів, Тадалафіл, таблетки по 20 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, серія №TGSD17001-A є біоеквівалентним лікарському засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс, код партії № С707489 у здорових дорослих чоловіків в умовах після вживання їжі.</p>	Параметр	Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу	$C_{max}$ (нг/мл)	100,90 -111,41	$AUC_{0-72}$ (год., нг/мл)	98,40 -106,57																								
Параметр	Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу																														
$C_{max}$ (нг/мл)	100,90 -111,41																														
$AUC_{0-72}$ (год., нг/мл)	98,40 -106,57																														
17. Критерії оцінки безпеки	<p>У кожному періоді повний моніторинг вітальних показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання) проводився під час реєстрації добровольців, перед введенням першої дози (0,0), перед вибуттям (48,00) та під час амбулаторного візиту в періоді-II (72,00). Під час моніторингу вітальних показників вдома (артеріальний тиск та частота пульсу) вони визначалися через 2,00, 4,00, 8,00, 12,00, 24,00 та 36,00 години в кожному періоді та</p>																														

	<p>амбулаторного відвідування після 72,00 в періоді-I.</p> <p>Моніторинг вітальних показників після введення дози проводили з допустимим відхиленням від графіку <math>\pm 30</math> хвилин до запланованого часу, крім амбулаторного візиту.</p> <p>Моніторинг побічних реакцій (анкета самопочуття) проводився через 2,00, 4,00, 8,00, 12,00, 24,00, 36,00, 48,00 та 72,00 години після введення дози у кожному періоді з допустимим відхиленням від графіку <math>\pm 30</math> хвилин до запланованого часу, крім амбулаторного візиту.</p>																				
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для Тадалафілу були розраховані зведені статистичні дані, ANOVA, 90% довірчий інтервал, аналіз співвідношень, варіабельність пацієнтів та сила дослідження. Для Тадалафілу були розраховані геометричні середні значення та співвідношення середніх значень.</p> <p>ANOVA розраховували для un-перетворених та ln-перетворених фармакокінетичних параметрів даних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> тадалафілу.</p> <p>Аналіз співвідношень розраховували для un-перетворених фармакокінетичних параметрів даних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> тадалафілу.</p> <p>Довірчі інтервали 90% для відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів ln-перетворених даних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> тадалафілу знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00-125,00%).</p> <p>Усі статистичні аналізи для тадалафілу проводили за допомогою PROC GLM SAS®, випуску 9.4 (SAS Інститут Інк., США).</p>																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середні значення та діапазони демографічних показників досліджуваної популяції, які брали участь у дослідженні (n=36), наступні:</p> <p><b>Вік (роки)</b> - Середній - 29,06 років Діапазон - 19 - 42 роки</p> <p><b>Зріст (см)</b> - Середній - 167,77 см Діапазон - 158,0 - 181,1 см</p> <p><b>Вага (кг)</b> - Середня - 69,71 кг Діапазон - 52,8 - 85,7 кг</p>																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середні фармакокінетичні параметри для Тадалафілу - досліджуваного лікарського засобу (Д) та препарату порівняння (П) наведенні в таблицях нижче.</p> <p>Кількісний показник методів формулювання для тадалафілу (N=32)</p> <table border="1" data-bbox="582 1646 1460 2027"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниця)</th> <th colspan="2">Середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>Препарат порівняння (П)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>363,765<math>\pm</math>68,7481</td> <td>384,048<math>\pm</math>64,0535</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-72}</math> (год.нг/мл)</td> <td>11853,950<math>\pm</math>2718,6285</td> <td>12140,914<math>\pm</math>2668,4331</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)*</td> <td>4,50 (0,50-5,50)</td> <td>4,00 (2,00-8,00)</td> </tr> <tr> <td><math>Kel</math> (год-1)**</td> <td>0,01795<math>\pm</math>0,004684</td> <td>0,01810<math>\pm</math>0,004526</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math>**</td> <td>0,01795<math>\pm</math>0,004684</td> <td>40,451<math>\pm</math>9,3962</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Для <math>T_{max}</math> медіана представлена замість середнього значення</p>	Параметр (одиниця)	Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)		Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	$C_{max}$	363,765 $\pm$ 68,7481	384,048 $\pm$ 64,0535	$AUC_{0-72}$ (год.нг/мл)	11853,950 $\pm$ 2718,6285	12140,914 $\pm$ 2668,4331	$T_{max}$ (год)*	4,50 (0,50-5,50)	4,00 (2,00-8,00)	$Kel$ (год-1)**	0,01795 $\pm$ 0,004684	0,01810 $\pm$ 0,004526	$T_{1/2}$ **	0,01795 $\pm$ 0,004684	40,451 $\pm$ 9,3962
Параметр (одиниця)	Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)																				
	Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)																			
$C_{max}$	363,765 $\pm$ 68,7481	384,048 $\pm$ 64,0535																			
$AUC_{0-72}$ (год.нг/мл)	11853,950 $\pm$ 2718,6285	12140,914 $\pm$ 2668,4331																			
$T_{max}$ (год)*	4,50 (0,50-5,50)	4,00 (2,00-8,00)																			
$Kel$ (год-1)**	0,01795 $\pm$ 0,004684	0,01810 $\pm$ 0,004526																			
$T_{1/2}$ **	0,01795 $\pm$ 0,004684	40,451 $\pm$ 9,3962																			

<p>21.           Результати безпеки</p>	<p>та діапазону замість SD.</p> <p><b>Результати безпеки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Всі показники життєдіяльності були в межах норми.</li> <li>• На момент заповнення анкети самопочуття всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я.</li> <li>• Всього Повідомлялося про шістнадцяти (16) побічних реакцій (ПР) у шістнадцяти (16) пацієнтів протягом усього періоду дослідження. Усі повідомлені ПР були легкого ступеня інтенсивності.</li> <li>• Десять (10) побічних реакцій були зареєстровані у десяти (10) пацієнтів протягом періоду-I.</li> <li>• У період виведення лікарського засобу з організму про побічні реакції не повідомлялося.</li> <li>• У періоді-II не повідомлялося про побічні реакції.</li> <li>• Про шість (06) побічних реакцій повідомлялося у шести (06) пацієнтів, під час перевірки лабораторних показників після дослідження.</li> <li>• Всі побічні реакції, що виникли після дослідження, знаходяться під моніторингом.</li> <li>• Було виявлено, що на момент медичного огляду після завершення дослідження всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я, включаючи 12 відведень ЕКГ, шкірний огляд на макулопапульозний висип та тест кольорового зору.</li> </ul> <p><b>Серйозні/значні побічні явища:</b> Протягом усього періоду дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища.</p> <p><b>Смертельні випадки:</b> Протягом усього періоду дослідження не було зафіксовано смертельних випадків.</p> <p><b>Висновок з безпеки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження проводилось відповідно до протоколу, що містить дослідження № 045-17, версія №: 01 від 03 лютого 2017 року, яка була затверджена Незалежним комітетом з питань етики 12 квітня 2017 року.</li> <li>• У дослідженні було заплановано залучення 36 пацієнтів, і додатково було взято 02 пацієнти в режимі очікування, випробовуваних брали для того, щоб дозувати 36 обстежених пацієнтів у період-I. До дослідження були залучені пацієнти разом із 02 пацієнтами, що перебували у режимі очікування, 36 пацієнтам було введено дозу ЛЗ в період-I, 32 пацієнтам - в періоді-II і, кінці, 32 пацієнти завершили дослідження.</li> <li>• Протягом усього періоду дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища або випадки смерті.</li> <li>• Всі показники життєдіяльності пацієнтів були в межах норми.</li> <li>• На момент заповнення анкети самопочуття всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я.</li> <li>• Всього Повідомлялося про шістнадцяти (16) побічних реакцій (ПР) у шістнадцяти (16) пацієнтів протягом усього періоду дослідження. Усі повідомлені ПР були легкого ступеня інтенсивності.</li> </ul>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Десять (10) побічних реакцій були зареєстровані у десяти (10) пацієнтів протягом періоду-I.</li> <li>• У період виведення лікарського засобу з організму про побічні реакції не повідомлялося.</li> <li>• У періоді-II не повідомлялося про побічні реакції.</li> <li>• Про шість (06) побічних реакцій повідомлялося у шести (06) пацієнтів, під час перевірки лабораторних показників після дослідження.</li> <li>• Всі побічні реакції, що виникли після дослідження, знаходяться під моніторингом.</li> <li>• Було виявлено, що на момент медичного огляду після завершення дослідження всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я, включаючи 12 відведень ЕКГ, шкірний огляд на макулопапульозний висип та тест кольорового зору</li> <li>• Було два випадки побічних реакцій (міалгія для пацієнтів № S8 і S28), які, як вважалося, мали відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг, виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія.</li> <li>• Було три випадки побічних реакцій (головний біль для пацієнтів № S12, S18 і S20), які, як вважалося, мали відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг, виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія.</li> <li>• Було два випадки побічних реакцій (біль у спині для пацієнтів № S26 і S35), які, як вважалося, мали відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг, виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія.</li> <li>• Був один випадок побічної реакції (головний біль для пацієнтів № S32), яка, як вважалося, мала відношення до перорального застосування Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс.</li> <li>• Був один випадок побічної реакції (біль у спині для пацієнтів № S11), яка, як вважалося, мала відношення до перорального застосування Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс.</li> <li>• Був один випадок побічної реакції (нудота для пацієнтів № S19), яка, як вважалося, мала відношення до перорального застосування Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс.</li> <li>• Всі результати клінічних лабораторних досліджень після заключного періоду дослідження були в межах норми для всіх пацієнтів, які завершили його, за винятком таких суб'єктів:</li> </ul>
22. Висновок	<p><b>Висновок щодо ефективності:</b>  Довірчі інтервали 90% для геометричних середніх, розрахованих за методом найменших квадратів ln-</p>

	<p>перетворених даних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> для Тадалафілу знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00 – 125,00%).</p> <p>На підставі цих результатів лікарський засіб Тадалафіл, таблетки по 20 мг (досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, серія №TGSD17001-A є біоеквівалентним лікарському засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс, код партії № C707489 у здорових дорослих чоловіків в умовах після вживання їжі.</p>
--	---

Заявник  
(Власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/



/М.П./

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):	СІАТУФ, таблетки по 10 мг, вкриті плівковою оболонкою СІАТУФ, таблетки по 20 мг, вкриті плівковою оболонкою				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лімітед ділянка №: 2, Маїтрівіхар, Амеерпет, Хайдарабад-500 038, штат Телангана, Індія.				
3. Виробник.	Ауробіндо Фарма Лтд. Юніт-VII, Спеціальна економічна зона, ТСІК, Плот № S1, Сарвей № 411/Р, 425/Р, 434/Р, 435/Р & 458/Р, Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж, Джедчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт, Штат Телангана, Індія.				
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження Біоеквівалент ності натщесерце]	так	0	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне, порівнювальне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Тадалафіл, таблетки по 20 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія та Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс у 40 здорових дорослих чоловіків натщесерце.				
6. Фаза клінічного випробування	Період I: з 04.11.2013 до 09.11.2013 Період II: з 18.11.2013 до 23.11.2013				
7. Період проведення клінічного випробування	з 04.11.2013 по 23.11.2013				
8. Країни, де	Індія				



проводилося клінічне випробування							
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	Запланована: 40 (+ 04 в режимі очікування). Фактична: 32 (01- 11, 13-17, 19-27, 29, 31-33 та 38-40)						
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування Тадалафіл, таблетки по 20 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, та лікарського засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Лілі Неделанд Б.В. Неделандс. Провести моніторинг побічних явищ та забезпечити безпеку застосування у пацієнтів.						
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне, порівнювальне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози у 40 здорових дорослих чоловіків натщесерце.						
12. Основні критерії включення	Добровольців у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5-30 кг/м <sup>2</sup> відбирали відповідно до критеріїв включення та виключення. Їх стан був оцінений як здоровий на підставі попереднього медичного обстеження та лабораторних досліджень.						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Доза:</b> Тадалафіл, таблетки по 20 мг; кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг тадалафілу. <b>Спосіб введення:</b> Застосовували перорально одну дозу тадалафілу, таблетки по 20 мг × 1 таблетка вводилася перорально з 240 мл питної води кімнатної температури відповідно до графіку рандомізації в умовах натщесерце.						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>Доза:</b> Сіаліс, таблетки по 20 мг, вкриті плівковою оболонкою (Тадалафіл); кожна таблетка містить Тадалафілу 20 мг. <b>Спосіб введення:</b> Застосовували перорально одну дозу лікарського засобу Сіаліс, таблетки по 20 мг, вкриті плівковою оболонкою (Тадалафіл) × 1 таблетка вводилася перорально з 240 мл питної води кімнатної температури відповідно до графіку рандомізації в умовах натщесерце.						
15. Супутня терапія	Наскільки відомо лікареві, за винятком досліджуваного лікарського засобу, що застосовувався в дні дослідження, пацієнти, які закінчили дослідження утримувались від використання будь-яких інших лікарських засобів (як рецептурних, так і безрецептурних), особливо за два тижні до початку дослідження та під час всього періоду дослідження. Перед кожним періодом дослідження всіх пацієнтів опитували щодо супутнього лікування.  Супутнє лікування отримував пацієнт № S38, оскільки у нього була діарея під час періоду-1, подробиці про супутнє лікування наводиться нижче.						
	<table border="1"> <tr> <td>Торгова назва</td> <td>Tab Sporlac - DS</td> </tr> <tr> <td>Назва лікарського засобу</td> <td>Лактобактерії</td> </tr> <tr> <td>Кількість</td> <td>120 мільйонів спор</td> </tr> </table>	Торгова назва	Tab Sporlac - DS	Назва лікарського засобу	Лактобактерії	Кількість	120 мільйонів спор
Торгова назва	Tab Sporlac - DS						
Назва лікарського засобу	Лактобактерії						
Кількість	120 мільйонів спор						

	Серія №	DSTH 13032								
	Дата виготовлення	Травень - 2013								
	Термін придатності	Квітень - 2015								
	Спосіб застосування	Перорально								
	Рекомендована доза	Одна таблетка								
	Вказана доза	Одна таблетка								
	Дата та час введення	06.11.2013; 13:03								
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Випробований засіб вважається біоеквівалентом препарату порівняння, якщо відношення скоригованих геометричних середніх з довірчим інтервалом 90% Ln-перетворених параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> Тадалафілу знаходяться в прийнятих межах (80,00-125,00%).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>95,18 - 108,11</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год., нг/мл)</td> <td>94,37-107,70</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (год., нг/мл)</td> <td>96,75-110,47</td> </tr> </tbody> </table> <p>На основі цих результатів, Тадалафіл, таблетки по 20 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, серія №TFSD13001-С є біоеквівалентним лікарському засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс, код партії № С164414 у здорових дорослих чоловіків натщесерце.</p>		Параметр	Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу	$C_{max}$ (нг/мл)	95,18 - 108,11	$AUC_{0-t}$ (год., нг/мл)	94,37-107,70	$AUC_{0-\infty}$ (год., нг/мл)	96,75-110,47
Параметр	Межі 90% ДІ Ln-перетворених параметрів Тадалафілу									
$C_{max}$ (нг/мл)	95,18 - 108,11									
$AUC_{0-t}$ (год., нг/мл)	94,37-107,70									
$AUC_{0-\infty}$ (год., нг/мл)	96,75-110,47									
17. Критерії оцінки безпеки	<p>У кожному періоді повний моніторинг вітальних показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання) проводився під час реєстрації добровольців, перед введенням першої дози (0,0), перед вибуттям.</p> <p>Під час моніторингу вітальних показників вдома (артеріальний тиск та частота пульсу) вони визначалися через 1,0, 3,0, 12,0, 24,0 та 36,0 години після введення дози та амбулаторного відвідування після 72,0 та 96,0 годин.</p> <p>Остаточні вітальні показники (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання) були зроблені під час амбулаторного відвідування через 96,0 години після введення дози в період-II на розсуд клінічного дослідника.</p> <p>Під час моніторингу вітальних показників вдома вони визначалися з допустимим відхиленням від графіку <math>\pm 30</math> хвилин до запланованого часу.</p> <p>Моніторинг побічних реакцій (анкета самопочуття) проводився через 1,0, 3,0, 12,0, 24,0 та 36,0 годин після введення дози у кожному періоді.</p> <p>Ортостатичну гіпотензію оцінювали за 6 годин до закінчення періоду, коли пацієнтам було дозволено підніматися без подальшої допомоги.</p>									
18. Статистичні методи	<p>Для Тадалафілу були розраховані зведені статистичні дані, ANOVA, 90% довірчий інтервал, аналіз співвідношень, варіабельність пацієнтів та сила дослідження. Для Тадалафілу були розраховані геометричні середні значення та</p>									

	<p>співвідношення середніх значень. ANOVA та аналіз співвідношень розраховували для unперетворених та ln-перетворених фармакокінетичних параметрів даних <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> тадалафілу. Довірчі інтервали 90% для відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів ln-перетворених даних <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> тадалафілу знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00-125,00%). Усі статистичні аналізи для тадалафілу проводили за допомогою PROC GLM SAS®, випуску 9. 1.3 (SAS Інститут Інк., США).</p>																										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середні значення та діапазони демографічних показників досліджуваної популяції, які брали участь у дослідженні (n=40), наступні: <b>Вік (роки)</b> - Середній - 34,28 років Діапазон - 26 - 43 роки <b>Зріст (см)</b> - Середній - 167,10 см Діапазон - 156 - 179 см <b>Вага (кг)</b> - Середня - 66,43 кг Діапазон - 51 - 95 кг</p>																										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середні фармакокінетичні параметри для Тадалафілу - досліджуваного лікарського засобу (Д) та препарату порівняння (П) наведенні в таблицях нижче.</p> <p>Кількісний показник методів формулювання для тадалафілу (N=32)</p> <table border="1" data-bbox="582 1093 1465 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниця)</th> <th colspan="2">Середнє значення ± стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>Препарат порівняння (П)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>391,821±84,0482</td> <td>393,444±60,8480</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год.нг/мл)</td> <td>15220,160± 4288,4202</td> <td>15252,898 ± 4081,6145</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (год.нг/мл)</td> <td>18634,683± 6865,0204</td> <td>19151,293±6910,3535</td> </tr> <tr> <td><math>AUC\%</math> Екстраполяція**</td> <td>16,885±10,6605</td> <td>16,939 ±10,3560</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)*</td> <td>2,75(0,67-8,00)</td> <td>3,50(0,67-6,00)</td> </tr> <tr> <td><math>Kel</math> ( год-1)**</td> <td>0.02250 ± 0.009082</td> <td>0,02195 ± 0,008362</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math>**</td> <td>35,923 ±13,9531</td> <td>35,986 ± 12,8905</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Для <math>T_{max}</math> медіана представлена замість середнього значення та діапазону замість SD **N = 31</p> <p>Примітка: Показники фармакокінетичних параметрів <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC\%</math>, екстраполяція, <math>Kel</math> та <math>T_{1/2}</math> у плазмі крові пацієнта №32 не визначалися для досліджуваного препарату та препарат порівняння, оскільки у даного пацієнта не було виявлено прямо пропорційної кінцевої фази, а значення <math>R^2</math> було нижче 0,8.</p> <p>Кількісний показник методів формулювання для тадалафілу (N=32)</p>	Параметр (одиниця)	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)		Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	$C_{max}$	391,821±84,0482	393,444±60,8480	$AUC_{0-t}$ (год.нг/мл)	15220,160± 4288,4202	15252,898 ± 4081,6145	$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)	18634,683± 6865,0204	19151,293±6910,3535	$AUC\%$ Екстраполяція**	16,885±10,6605	16,939 ±10,3560	$T_{max}$ (год)*	2,75(0,67-8,00)	3,50(0,67-6,00)	$Kel$ ( год-1)**	0.02250 ± 0.009082	0,02195 ± 0,008362	$T_{1/2}$ **	35,923 ±13,9531	35,986 ± 12,8905
Параметр (одиниця)	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)																										
	Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)																									
$C_{max}$	391,821±84,0482	393,444±60,8480																									
$AUC_{0-t}$ (год.нг/мл)	15220,160± 4288,4202	15252,898 ± 4081,6145																									
$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)	18634,683± 6865,0204	19151,293±6910,3535																									
$AUC\%$ Екстраполяція**	16,885±10,6605	16,939 ±10,3560																									
$T_{max}$ (год)*	2,75(0,67-8,00)	3,50(0,67-6,00)																									
$Kel$ ( год-1)**	0.02250 ± 0.009082	0,02195 ± 0,008362																									
$T_{1/2}$ **	35,923 ±13,9531	35,986 ± 12,8905																									

Параметр (одиниця)	(Ln-перетворені) Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал Д і П
	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Препарат порівняння (П)	Співвідношення (Д/П)%	
$C_{max}$ (нг/мл)	388,560	383,045	101,44	95,18 108,11
$AUC_{0-t}$ (год.нг/мл)	14760,084	14640,579	100,82	94,37 107,70
$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)	18047,174	17456,421	103,38	96,75 110,47
21. Результати безпеки	<p>Всі показники життєдіяльності були в межах норми. На момент заповнення анкети самопочуття всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я. Всі показники пацієнтів з ортостатичною гіпотензією були в межах норми протягом кожного періоду. П'ять з тридцяти шести пацієнтів зазнали в цілому п'ять небажаних явищ (13,89%) після одноразового введення досліджуваного лікарського засобу (Д). Двоє з тридцяти шести пацієнтів зазнали загалом двох небажаних явищ (5,56%) після одноразового введення препарату порівняння (П).</p> <p><b>Серйозні/значні побічні явища:</b> Протягом усього періоду дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища.</p> <p><b>Смертельні випадки:</b> Протягом усього періоду дослідження не було зафіксовано смертельних випадків.</p> <p><b>Висновок з безпеки:</b> Дослідження проводилось відповідно до протоколу, що містить дослідження № 422-13, версія №: 01 від 21 вересня 2013 року, яка була затверджена Незалежним комітетом з питань етики 01 жовтня 2013 року. Дослідження розпочали із сорока (40) пацієнтами, а тридцять два (32) пацієнти випробування завершили. Повідомлень про виникнення серйозних побічних реакцій не надходило. Загалом було зареєстровано сім (07) побічних реакцій у семи (07) пацієнтів. Про шість побічних реакцій повідомлялось у періоді I, а про решту побічних реакцій повідомлялося у періоді II. Всі побічні реакції були легкими за ступенем тяжкості, окрім побічної реакції у пацієнта № S38, у якого була діарея середньої тяжкості, усі побічні реакції були повністю усунені в подальшому. Було два випадки побічних реакцій (блювота) у пацієнтів № S12 та № S34, які, як вважалося, мали відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг. Було два випадки побічних реакцій (блювота) у пацієнтів № S18 та № S30, які, як вважалося, мали відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг. Був один випадок побічної реакції (діарея) у пацієнта № S38, які,</p>			

	<p>як вважалося, мало відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг.</p> <p>Був один випадок побічної реакції (біль у спині) у пацієнта № S40, яке, як вважалося, мало відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг.</p> <p>Був один випадок побічної реакції (головний біль) у пацієнта № S32, яке, як вважалося, мало відношення до перорального застосування Тадалафіл, таблетки по 20 мг.</p> <p>В цілому за результатами дослідження Тадалафіл, таблетки по 20 мг добре переносилися після застосування у вигляді одноразової пероральної дози (1x20 мг) натщесерце.</p>
22. Висновок	<p><b>Висновок щодо ефективності:</b></p> <p>Довірчі інтервали 90% для геометричних середніх, розрахованих за методом найменших квадратів ln-перетворених даних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для Тадалафілу знаходились у прийнятних межах біоеквівалентності (80,00 – 125,00%).</p> <p>На підставі цих результатів лікарський засіб Тадалафіл, таблетки по 20 мг (досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія, серія TFSD13001-C є біоеквівалентним лікарському засобу Сіаліс (Тадалафіл), таблетки по 20 мг (Препарат порівняння) виробництва Елі Ліллі Недерланд Б.В. Недерландс, код партії № C164414 у здорових дорослих чоловіків натщесерце.</p>

Заявник  
(Власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/



/М.П./