

**ЗВІТ
про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Тадекс (Tadex) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг та по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ однокомпонентний
2) проведені дослідження	так ► ні якщо ні, обґрунтувати не застосовується для генеричних лікарських засобів
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується

пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості препарату добре відомі.</p> <p>Відповідно до типу поданої заяви (генеричний лікарський засіб надання додаткових доклінічних досліджень не потребується.</p> <p>Заявником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Карінський В.В.
Директор ТОВ «ДЕКАНТА», Україна
(П.І.Б.)



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)	Тадекс (Tadex) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг та по 20 мг
2. Заявник	ТОВ «Деканта», Україна
3. Виробник	Саншайн Лейк Фарма Ко., Лтд., Китай
4. Проведені дослідження:	► так ні якщо ні, обґрунтувати Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне, двоперіодне, з однією послідовністю, однодозове, пероральне дослідження біоеквівалентності препарату Тадалафіл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва ХЕК Фарм ГмбХ (HEC Pharm GmbH), у порівнянні з препаратом Сіаліс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва Елі Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди (Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederlande) у здорових, дорослих, чоловіків, в умовах прийому препарату натщесерце. Проект № 17-VIN-0168
6. Фаза клінічного випробування	Порівняльне дослідження біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: з 13 вересня 2017 року по 17 вересня 2017 року Період II: з 26 вересня 2017 року по 30 вересня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 34 досліджуваних Фактична: 30 досліджуваних
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінка біоеквівалентності між досліджуваним лікарським засобом (Т) (Тадалафіл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг від компанії ХЕК Фарм ГмбХ) та референтним лікарським засобом (R) (Сіаліс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг від компанії Елі Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди) у нормальних, здорових, дорослих, чоловіків, в умовах прийому препарату натщесерце. А також моніторинг побічних реакцій (явищ) та забезпечення безпеки і переносимості у досліджуваних суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне, двоперіодне, з однією послідовністю, однодозове, пероральне дослідження.

12. Основні критерії включення	Здорові, бажані добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно), з Індексом Маса Тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)), з вагою не менше 45 кг, які були відібрані на основі лабораторних оцінок, медичного анамнезу, клінічного обстеження [включаючи життєво-важливі показники (артеріальний тиск сидячи, температура в ротовій порожнині, частота радіального пульсу та частота дихання), фізичне обстеження та системне обстеження], рентген грудної клітки* (вигляд РА) (*Доброволець зі значним анамнезом, пов'язаним із респіраторними захворюваннями або лікар/дослідник, який проводить клінічні дослідження, виявив ненормальний звук (послаблене дихання, хрипи, свистячі хрипи тощо) під час аускультатії при обстеженні дихальної системи, потім було зроблено рентген грудної клітки (РА) і запис ЕКГ під час скринінгу. Аналіз сечі на наркотики та дихальний тест на алкоголь були зроблені в перший день кожного періоду.											
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тадекс (Tadex) , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Спосіб застосування: перорально.											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СІАЛІС® (tadalafil) , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Елі Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди (Eli Lilly Nederland B.V., Netherlands) Спосіб застосування: перорально.											
15. Супутня терапія	Не застосовується.											
16. Критерії оцінки ефективності	Для тадалафілу на основі статистичних результатів з довірчим інтервалом 90% для геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} було зроблено висновки про те, чи був склад досліджуваного лікарського засобу біоеквівалентним складу референтного лікарського засобу в умовах натщесерце. Прийнятний діапазон біоеквівалентності становив 80,00% - 125,00% з довірчим інтервалом 90% співвідношення геометричних найменших середніх квадратів для C_{max} і AUC_{0-t} .											
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується, оскільки це порівняльне дослідження біоеквівалентності.											
18. Статистичні методи	Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t} Вторинні змінні: AUC_{0-t} , T_{max} , $t_{1/2}$, λ_z та $AUC_{\%Extrap_obs}$											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження були включені добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно), з Індексом Маса Тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)), з вагою не менше 45 кг.											
20. Результати ефективності	<p>В дослідженні приймало участь 34 суб'єкти. 30 з них закінчили обидва періоди вивчення Тадалафілу. Фармакокінетичний та статистичний аналіз був виконаний для 30 (тридцяти) суб'єктів. Суб'єкти №22, 25, 32 та 33 були виключені з дослідження.</p> <p>Вимірювані зведені фармакокінетичні параметри тадалафілу наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="454 1736 1431 2038"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (од. вимірювання)</th> <th colspan="2">Середнє значення +/- Стандартне відхилення (%CV) (N=30)</th> </tr> <tr> <th>Референтний лікарський засіб (R)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>389.940 ± 114.1694 (29.28%)</td> <td>349.315 ± 107.3456 (30.73%)</td> </tr> <tr> <td>#T_{max} (год)</td> <td>2.000 (1.00 - 5.00)</td> <td>3.000 (1.00 - 4.50)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (од. вимірювання)	Середнє значення +/- Стандартне відхилення (%CV) (N=30)		Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)	C_{max} (нг/мл)	389.940 ± 114.1694 (29.28%)	349.315 ± 107.3456 (30.73%)	# T_{max} (год)	2.000 (1.00 - 5.00)	3.000 (1.00 - 4.50)
Параметри (од. вимірювання)	Середнє значення +/- Стандартне відхилення (%CV) (N=30)											
	Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)										
C_{max} (нг/мл)	389.940 ± 114.1694 (29.28%)	349.315 ± 107.3456 (30.73%)										
# T_{max} (год)	2.000 (1.00 - 5.00)	3.000 (1.00 - 4.50)										

AUC _{0-t} (год*нг/мл)	10856.090 ± 3228.6288 (29.74%)	10543.634 ± 3918.2479 (37.16%)
AUC _{0-∞} (год*нг/мл)	14802.492 ± 6395.7054 (43.21%)	14749.555 ± 9566.4182 (64.86%)
t _{1/2} (год)	31.901 ± 16.7730 (52.58%)	33.164 ± 24.4911 (73.85%)
λ _z (1/год)	0.027 ± 0.0111 (41.91%)	0.029 ± 0.0142 (49.08%)
AUC_%Extrap_obs (%)	22.113 ± 15.3602 (69.46%)	19.192 ± 16.6841 (86.93%)

для T_{max} медіана (мін-макс)

Статистичні показники первинних фармакокінетичних параметрів Тадалафілу наведені нижче:

Параметри (Одиниця)	Середні геометричні найменші квадрати та їх співвідношення (N = 30)			ISC V (%)	90% довірчий інтервал	Сила (%)
	Досліджуванний лікарський засіб (Т)	Референтний лікарський засіб (R)	(T/R) %			
C _{max} (нг/мл)	335.773	376.728	89.13	13.68	83.95% 94.62%-	100.0 0
AUC _{0-t} (год*нг/мл)	9876.334	10363.950	95.30	16.38	88.72% 102.36%-	99.94
AUC _{0-∞} (год*нг/мл)	12556.313	13600.737	92.32	19.38	84.86% 100.44%-	99.54

З наведеної вище таблиці видно, що 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R) був у прийнятному діапазоні від 80,00% до 125,00% для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t}, необхідних для висновку відповідності біоеквівалентності між Досліджуваним та Референтним лікарськими засобами.

21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний лікарські засоби, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, однаково добре переносилися. У дослідженні натщесерце не повідомлялося про будь-які побічні реакції. Обидва лікарські засоби мають однаковий кількісний та якісний склад, лікарську форму, показання для застосування та побічні реакції, а отже є цілковито безпечними для людського застосування.
22. Висновок (заключення)	90 % CIs співвідношення складу Досліджуваного до Референтного лікарського засобу для C _{max} та AUC ₀₋₇₂ знаходилися у межах біоеквівалентності (від 80.00 до 125.00 %).

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Карпінський В.В.
Директор ТОВ «Деканта», Україна
(П. І. Б.)



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)	Тадекс (Tadex) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг та по 20 мг
2. Заявник	ТОВ «Деканта», Україна
3. Виробник	Саншайн Лейк Фарма Ко., Лтд., Китай
4. Проведені дослідження:	► так ні якщо ні, обґрунтувати Дослідження біоеквівалентності.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне, двоперіодне, з однією послідовністю, однодозове, пероральне дослідження біоеквівалентності препарату Тадалафіл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва ХЕК Фарм ГмбХ (HEC Pharm GmbH), у порівнянні з препаратом Сіаліс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва Елі Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди (Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederlande) у здорових, дорослих, чоловіків, в умовах прийому препарату після вживання їжі. Проект № 17-VIN-0169
6. Фаза клінічного випробування	Порівняльне дослідження біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: з 11 вересня 2017 року по 15 вересня 2017 року Період II: з 24 вересня 2017 року по 28 вересня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 досліджуваних Фактична: 26 досліджуваних
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінка біоеквівалентності між Досліджуваним лікарським засобом (Т) (Тадалафіл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг від компанії ХЕК Фарм ГмбХ) та референтним лікарським засобом (R) (Сіаліс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг від компанії Елі

	Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди) у нормальних, здорових, дорослих, чоловіків, в умовах прийому препарату після вживання їжі. Вторинною ціллю був моніторинг побічних реакцій (явищ) та забезпечення безпеки і переносимості у досліджуваних суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне, двоперіодне, з однією послідовністю, однодозове, пероральне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові, бажаючі добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно), з Індексом Маса Тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)), з вагою не менше 45 кг, які були відібрані на основі лабораторних оцінок, медичного анамнезу, клінічного обстеження [включаючи життєво-важливі показники (артеріальний тиск сидячи, температура в ротовій порожнині, частота радіального пульсу та частота дихання), фізичне обстеження та системне обстеження], рентген грудної клітки* (вигляд РА) (*Доброволець зі значним анамнезом, пов'язаним із респіраторними захворювання або лікар/дослідник, який проводить клінічні дослідження, виявив ненормальний звук (послаблене дихання, хрипи, свистячі хрипи тощо) під час аускультатії при обстеженні дихальної системи, потім було зроблено рентген грудної клітки (РА) і запис ЕКГ під час скринінгу. Аналіз сечі на наркотики та дихальний тест на алкоголь були зроблені в перший день кожного періоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тадекс (tadalafil) , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СІАЛІС® (tadalafil®) , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Елі Ліллі Нідерланди Б.В., Нідерланди (Eli Lilly Nederland B.V., Netherlands) Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	Для тадалафілу на основі статистичних результатів з довірчим інтервалом 90% для геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} було зроблено висновки про те, чи був склад досліджуваного лікарського засобу біоеквівалентним складу референтного лікарського засобу в умовах прийому препарату після вживання їжі. Прийнятний діапазон біоеквівалентності становив 80,00% - 125,00% з довірчим інтервалом 90% співвідношення геометричних найменших середніх квадратів для C_{max} і AUC_{0-t} .
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується, оскільки це порівняльне дослідження біоеквівалентності.
18. Статистичні методи	Використовуючи розрахунковий профіль часу концентрації tadalafil, були розраховані наступні змінні Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t} Вторинні змінні: AUC_{0-t} , T_{max} , $t_{1/2}$, λ_z та $AUC_{\%Extrap_obs}$
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження були включені добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно), з Індексом Маса Тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)), з вагою не менше 45 кг.
20. Результати ефективності	В дослідженні приймало участь 30 суб'єктів. 26 з них закінчили обидва періоди вивчення Тадалафілу. Фармакокінетичний та статистичний аналіз був виконаний для 26 (двадцяти шести) суб'єктів. Суб'єкти №11, 23, 25 та 29 були виключені з дослідження.

Вимірювані зведені фармакокінетичні параметри тадалафілу наведені нижче:

Параметри (од. вимірювання)	Середнє значення SD (%CV) (N=30)	
	Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)
C_{max} (нг/мл)	403.423±73.3589 (18.18%)	428.380±89.0007 (20.78%)
T_{max} (год)	4.500 (2.50 - 8.00)	4.500 (1.50 - 8.00)
AUC_{0-t} (год*нг/мл)	10849.393±3048.2936 (28.10%)	11609.115±3366.3536 (29.00%)
$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	14537.374±5199.6104 (35.77%)	14112.634±4449.7975 (31.53%)
$t_{1/2}$ (год)	28.532±13.6121 (47.71%)	25.486±8.4047 (32.98%)
λ_z (1/год)	0.030±0.0135 (45.77%)	0.030±0.0111 (36.50%)
AUC %Extrap_obs (%)	20.476±17.8644 (87.25%)	16.679±9.7084(58.21%)

для T_{max} медіана (мін-макс)

Статистичні показники первинних фармакокінетичних параметрів Тадалафілу наведені нижче:

Параметри (Одиниця)	Середні геометричні найменші квадрати та їх співвідношення (N = 30)			ISCV (%)	90% довірчий інтервал	Сила (%)
	Досліджуваний лікарський засіб (T)	Референтний лікарський засіб (R)	(T/R)%			
C_{max} (нг/мл)	419.553	397.329	105.59	12.46	99.54% 112.02%-	100.00
AUC_{0-t} (год*нг/мл)	11063.466	10382.474	106.56	19.49	97.20% 116.82%-	98.88
$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	13340.199	13666.702	97.61	23.50	87.41% 109.00%-	95.34

З наведеної вище таблиці видно, що 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R) був у прийнятному діапазоні від 80.00% до 125.00% для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} , необхідних для висновку відповідності критерію біоеквівалентності між Досліджуваним та Референтним препаратами.

21. Результати безпеки

Випробуваний та референтний лікарські засоби, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, однаково добре переносилися. У дослідженні спостерігали одну побічну реакцію, але ця побічна реакція не була серйозною і не вимагала госпіталізації пацієнта.

Обидва лікарські засоби мають однаковий кількісний та якісний склад, лікарську форму, показання для застосування та побічні реакції, а отже є цілковито безпечними для людського застосування.

22. Висновок (заключення)

Висновок щодо ефективності:

90 % CIs співвідношення складу Досліджуваного до Референтного лікарського засобу для C_{max} та AUC_{0-72} знаходилися у межах біоеквівалентності (від 80.00 до 125.00 %).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Карпінський В.В.

Директор ТОВ «Деканта», Україна

(П. І. Б.)

