

**СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ**  
**на мастер-файл на плазму**

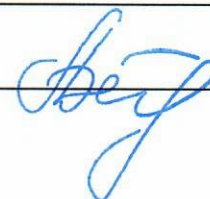
Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Тадаліс, таблетки 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується препарату-генерика
2) проведені дослідження	НІ Цей лікарський засіб відповідає визначенню лікарського засобу-генерика відповідно до Статті 10.1 (a) (iii) Директиви 2001/83/ЄС з поправками, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин, що й еталонний засіб, таку саму лікарську форму, що й еталонний засіб, і тому доклінічні дослідження не проводилися.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх	Так,



валідації	Див. Додаток № 16.5.2, Звіт про валідацію методу MV-408-11 (Основний, Доповнення I і II)
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується



дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб, за одержанням реєстраційного посвідчення на який ми звертаємось, є еквівалентом-генериком лікарського засобу Сіаліс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, виробництва Ліллі С.А., Іспанія, має такий самий якісний і кількісний склад активних речовин, як еталонний лікарський засіб.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Аша Дасгупта  
(Asha Dasgupta)

Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta)  
DN: cn=Аша Дасгупта, o=Інтас Фармасьютікалс Лімітед/Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN  
Дата: 26.08.2020 р., 17:40:52 +05'30'

(підпис)

Дасгупта Аша  
(прізвище, ім'я, по-батькові)

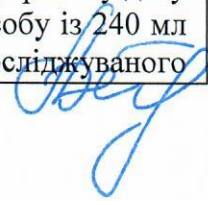


Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Тадаліс, таблетки 20 мг
2. Заявник	Аккорд Полска Сп. з.о.о., Польща
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалз Лімітед Виробничі ділянки № 457, 458, шосе Сархедж-Бавла, Матога, Сананд, Ахмедабад, Гуджарат IN 382210 Індія
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується препарату-генерика
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз двох препаратів Тадалафілу, таблетки 20 мг, за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще. № протоколу: 363-12
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (дослідження біоеквівалентності)

7. Період проведення клінічного випробування	з 20 червня 2013 р. по 08 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 фактична: 42 (з урахуванням двох додаткових учасників)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Порівняти біодоступність та охарактеризувати профіль фармакокінетики випробуваного препарату спонсора Тадалафіл, таблетки 20 мг [Випробуваний лікарський засіб-Т] у порівнянні з препаратом Сіаліс®, таблетки 20 мг [Еталонний лікарський засіб-Р] у здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще, і довести біоеквівалентність.</p> <p>Та</p> <p>Вторинною ціллю цього випробування було дослідити безпеку препаратів на основі клінічних та лабораторних аналізів на початку та наприкінці випробування та зареєструвати небажані явища та/або небажані реакції на препарат.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз, за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки віком від 18 до 45 років (обидва включно), які не палили та не споживали тютюнові вироби, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно), які надали свою письмову добровільну інформовану згоду, були залучені до участі у дослідженні. Вони не мали будь-яких значних захворювань або клінічно важливих аномальних результатів будь-яких проведених процедур скринінгу, в історії хвороби, під час лікарського обстеження, за даними лабораторних аналізів, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівського дослідження грудної клітки (передньо-задня проекція). Добровольці, які відповідали усім критеріям включення та не включення, були залучені до участі у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тадалафіл, таблетки 20 мг</p> <p>Після утримання від прийому їжі протягом принаймні 10 годин, учасникам у положенні сидячи вводили однократну пероральну дозу (20 мг) досліджуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл питної води кімнатної температури. Введення досліджуваного</p>



	лікарського засобу здійснювалося згідно з графіком рандомізації в умовах відкритого випробування.	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сіаліс <sup>®</sup> , тадалафіл, таблетки 20 мг Після утримання від прийому їжі протягом принаймні 10 годин, учасникам у положенні сидячи вводили однократну пероральну дозу (20 мг) досліджуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл питної води кімнатної температури. Введення досліджуваного лікарського засобу здійснювалося згідно з графіком рандомізації в умовах відкритого випробування.	
15. Супутня терапія	Не застосовується	
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було відібрано 27 зразків цільної крові під час кожного періоду у моменти часу, зазначені у протоколі. Були одержані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри для тадалафілу.	
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку визначали з періоду скринінгу до закінчення дослідження. Її оцінювали шляхом клінічних оглядів, оцінки основних показників життєдіяльності, у тому числі виконання електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенівського дослідження грудної клітки (передньо-задня проекція), аналізу клінічних лабораторних параметрів (таких як загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та імунологічний тест), контролю небажаних явищ та визначення суб'єктивних симптомів.	
18. Статистичні методи	Дані описової статистики були обчислені та подані у звіті для усіх фармакокінетичних параметрів тадалафілу. Для тадалафілу були обчислені та представлені у звіті дисперсійний аналіз (ANOVA), потужність та аналіз співвідношень для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty\_pred}$ .	
	Для оцінки фармакокінетичного показника $T_{max}$ для тадалафілу було проведено аналіз непараметричного рангового критерію Вілкоксона. Були розраховані та подані у звіті 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, отриманих методом найменших квадратів, для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty\_pred}$ тадалафілу.	
	Висновок про біоеквівалентність випробуваного лікарського засобу-Т еталонному лікарському засобу-R був зроблений, якщо 90% довірчий інтервал знаходився у діапазоні прийнятних значень, як визначено нижче для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів тадалафілу.	
	<b>Параметри</b>	<b>Діапазон логарифмічно трансформованих 90% довірчих інтервалів</b>
$C_{max}$ і $AUC_{0-t}$	80,00 – 125,00 %	
Усі статистичні аналізи для тадалафілу були виконані із застосуванням програмного забезпечення PROC GLM від SAS <sup>®</sup> , версія 9.3 (SAS Інститут		

	Інк., США).																																																					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стать: чоловіки</li> <li>• Вік: від 19 до 44 років (обидва включно)</li> <li>• Раса: індійська</li> <li>• Середні значення ± стандартні відхилення (SD) віку, ваги, зросту та ІМТ для 40 учасників випробування (учасники № 1001-1040), які отримували досліджувані препарати у рамках випробування, наведені нижче:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="715 504 1268 712"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th> <th>Середнє ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>31,1 ± 6,93</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>167,70 ± 8,068</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>59,994 ± 7,1294</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>21,321 ± 1,9286</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє ± SD	Вік (роки)	31,1 ± 6,93	Зріст (см)	167,70 ± 8,068	Вага (кг)	59,994 ± 7,1294	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	21,321 ± 1,9286																																											
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD																																																					
Вік (роки)	31,1 ± 6,93																																																					
Зріст (см)	167,70 ± 8,068																																																					
Вага (кг)	59,994 ± 7,1294																																																					
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	21,321 ± 1,9286																																																					
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри тадалафілу для випробуваного лікарського засобу-Т та еталонного лікарського засобу-Р зведені у наведеній нижче таблиці.</p> <p><b>Параметри описової статистики для усереднених даних для тадалафілу (N=36)</b></p> <table border="1" data-bbox="513 896 1474 1377"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)</th> </tr> <tr> <th>Випробуваний засіб-Т</th> <th>Еталонний засіб-Р</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)*</td> <td>3,167 (1,000 - 5,500)</td> <td>2,500 (1,000 - 6,000)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>378,178 ± 115,6787</td> <td>391,111 ± 82,4340</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (нг.год/мл)</td> <td>11566,857 ± 4414,2905</td> <td>11252,253 ± 3696,4391</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞_pred</sub> (нг.год/мл)</td> <td>12481,020 ± 5105,9381</td> <td>12358,860 ± 4486,3704</td> </tr> <tr> <td>λ<sub>z</sub> (1/год)</td> <td>0,034 ± 0,0096</td> <td>0,034 ± 0,0103</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (год)</td> <td>22,063 ± 6,6389</td> <td>22,454 ± 7,2843</td> </tr> <tr> <td>Залишкова площа pred (%)</td> <td>6,353 ± 4,9243</td> <td>7,872 ± 5,9238</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T<sub>max</sub> представлений як медіана (між мінімальним та максимальним значеннями)</p> <p>Аналіз відносної біодоступності (тобто величини геометричних середніх, обчислених методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал та статистична потужність) для випробуваного лікарського засобу-Т порівняно з еталонним лікарським засобом-Р для тадалафілу підсумований у наведеній нижче таблиці:</p> <p><b>Результати відносної біодоступності для тадалафілу (N=36)</b></p> <table border="1" data-bbox="513 1646 1474 2049"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Геометричні середні, отримані методом найменших квадратів</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>Випроб. засіб-Т</th> <th>Етал. засіб-Р</th> <th>Співв. (T/R) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ln C<sub>max</sub></td> <td>363.211</td> <td>382.952</td> <td>94.8</td> <td>88.45 - 101.70</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>ln AUC<sub>0-t</sub></td> <td>10866.489</td> <td>10702.813</td> <td>101.5</td> <td>93.65 - 110.07</td> <td>99.7</td> </tr> <tr> <td>ln AUC<sub>0-∞_pred</sub></td> <td>11620.005</td> <td>11641.824</td> <td>99.8</td> <td>92.19 - 108.07</td> <td>99.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>p-величини дисперсійного аналізу (ANOVA), коефіцієнти</p>	Параметри (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)		Випробуваний засіб-Т	Еталонний засіб-Р	T <sub>max</sub> (год)*	3,167 (1,000 - 5,500)	2,500 (1,000 - 6,000)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	378,178 ± 115,6787	391,111 ± 82,4340	AUC <sub>0-t</sub> (нг.год/мл)	11566,857 ± 4414,2905	11252,253 ± 3696,4391	AUC <sub>0-∞_pred</sub> (нг.год/мл)	12481,020 ± 5105,9381	12358,860 ± 4486,3704	λ <sub>z</sub> (1/год)	0,034 ± 0,0096	0,034 ± 0,0103	t <sub>1/2</sub> (год)	22,063 ± 6,6389	22,454 ± 7,2843	Залишкова площа pred (%)	6,353 ± 4,9243	7,872 ± 5,9238	Параметри	Геометричні середні, отримані методом найменших квадратів			90% довірчий інтервал	Потужність (%)	Випроб. засіб-Т	Етал. засіб-Р	Співв. (T/R) %	ln C <sub>max</sub>	363.211	382.952	94.8	88.45 - 101.70	100.0	ln AUC <sub>0-t</sub>	10866.489	10702.813	101.5	93.65 - 110.07	99.7	ln AUC <sub>0-∞_pred</sub>	11620.005	11641.824	99.8	92.19 - 108.07	99.8
Параметри (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)																																																					
	Випробуваний засіб-Т	Еталонний засіб-Р																																																				
T <sub>max</sub> (год)*	3,167 (1,000 - 5,500)	2,500 (1,000 - 6,000)																																																				
C <sub>max</sub> (нг/мл)	378,178 ± 115,6787	391,111 ± 82,4340																																																				
AUC <sub>0-t</sub> (нг.год/мл)	11566,857 ± 4414,2905	11252,253 ± 3696,4391																																																				
AUC <sub>0-∞_pred</sub> (нг.год/мл)	12481,020 ± 5105,9381	12358,860 ± 4486,3704																																																				
λ <sub>z</sub> (1/год)	0,034 ± 0,0096	0,034 ± 0,0103																																																				
t <sub>1/2</sub> (год)	22,063 ± 6,6389	22,454 ± 7,2843																																																				
Залишкова площа pred (%)	6,353 ± 4,9243	7,872 ± 5,9238																																																				
Параметри	Геометричні середні, отримані методом найменших квадратів			90% довірчий інтервал	Потужність (%)																																																	
	Випроб. засіб-Т	Етал. засіб-Р	Співв. (T/R) %																																																			
ln C <sub>max</sub>	363.211	382.952	94.8	88.45 - 101.70	100.0																																																	
ln AUC <sub>0-t</sub>	10866.489	10702.813	101.5	93.65 - 110.07	99.7																																																	
ln AUC <sub>0-∞_pred</sub>	11620.005	11641.824	99.8	92.19 - 108.07	99.8																																																	

<p>інтраіндивідуальної та міжіндивідуальної варіабельності (CV) для тадалафілу зведені у наведеній нижче таблиці:</p> <p align="center"><b><u>p-величини ANOVA, коефіцієнти інтраіндивідуальної та міжіндивідуальної варіабельності (CV) для тадалафілу</u></b></p>						
Параметри	ANOVA (величина p)				Інтра-інд. CV (%)	Між-інд. CV (%)
	Склад	Послідовність	Період	Учасник (послідовність)		
ln C <sub>max</sub>	0,2083	0,5404	0,8155	0,0007	17,6	18,2
ln AUC <sub>0-t</sub>	0,7526	0,2876	0,3707	<,0001	20,5	27,3
ln AUC <sub>0-∞_pred</sub>	0,9684	0,2871	0,1468	<,0001	20,1	30,8
<p>Примітка 1: Вплив складу та періоду є статистично вагомим, якщо величина p &lt; 0,05.</p> <p>Примітка 2: Вплив послідовності є статистично вагомим, якщо величина p &lt; 0,10.</p> <p>Виходячи з наведеної нижче таблиці, можна зробити висновок, що вплив складу, послідовності та періоду виявився статистично незначущим для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> і AUC<sub>0-∞_pred</sub> для тадалафілу.</p> <p>Вплив учасників (послідовності) виявився статистично вагомим для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> і AUC<sub>0-∞_pred</sub> для тадалафілу.</p> <p>Далі, величина p непараметричного рангового критерію Вілкоксона для фармакокінетичного параметра T<sub>max</sub> виявилася рівною 0,3063 &gt; 0,05, і звідси було зроблено висновок про відсутність відмінностей між випробуваним та еталонним складами за фармакокінетичним параметром T<sub>max</sub>.</p>						
21. Результати безпеки	<p>В цілому, клінічна частина дослідження була завершена із одним серйозним (яке також було розцінене як значуще) небажаним явищем. Досліджувані препарати добре переносились здоровими учасниками під час прийому одноразової дози. Під час проведення дослідження двома (02) учасниками було повідомлено про два (02) небажані явища (НЯ). Одне НЯ було тяжким за природою, а інше НЯ – легким.</p> <p>Летальних випадків під час дослідження не траплялося. Тим не менш, під час Періоду-I дослідження було повідомлено про одне (01) серйозне НЯ, яке було класифіковане як значуще НЯ – бактеріємія (грам-негативна <i>Klebsiella pneumoniae</i>) + гострий гастроентерит + гостра ниркова недостатність у учасника № 1009. Цей учасник припинив участь у дослідженні за медичними показаннями. Він отримав відповідне лікування, та за його станом спостерігали до зникнення НЯ. Наявність причинно-наслідкового зв'язку була визначена як малоймовірна для одного (01) НЯ та відсутня для серйозного небажаного явища. В усіх учасників дослідження були відсутні клінічно значущі зміни основних показників життєдіяльності та лабораторних аналізів.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p>Після завершення клінічної частини дослідження, результати, одержані в усіх учасників дослідження, які повністю пройшли процедури після дослідження, у тому числі визначення лабораторних параметрів та основних показників життєдіяльності, підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я учасників дослідження.</p> <p><b>Висновок стосовно ефективності</b></p> <p>Випробуваний лікарський засіб-Т (Тадалафіл, таблетки 20 мг) у порівнянні з еталонним лікарським засобом-Р [Сіаліс® (Тадалафіл, таблетки 20 мг)] відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та обсягу всмоктування тадалафілу за умови прийому</p>					

*Степан*



	після їжі, як передбачено критеріями, визначеними у протоколі.	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)	Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta) DN: cn=Аша Дасгупта, o=Інтас Фармасьютікалс Лімітед/Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN Дата: 26.08.2020 р., 17:41:26 +05'30'
	(підпис) <u>Дасгупта Аша</u> (прізвище, ім'я, по батькові)	



**CERTIFICATE OF COMPLIANCE**  
**for plasma master file**

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

**REPORT**  
**on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Tadalafil tablets 20 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	No  The product meets the detenitin of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes, Refer Appendix No. 16.5.2, Method validation report No. MV-408-II (Main, Addendum-I and II)

*[Handwritten signature]*

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

КОПІЯ ВІРНА



6) local tolerability	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Cialis® 20 mg film-coated tablets manufactured by Lilly S.A., Spain, having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration  
Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta  
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals  
Limited, ou=Regulatory Affairs,  
email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN  
Date: 2020.08.26 17:40:52 +05'30'

(signature)

Dasgupta Asha

(surname, name, father's name)

**КОПІЯ ВІРНА**



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

**REPORT  
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Tadalafil Tablets 20 mg
2. Applicant	Accord Polska Sp. z o.o., Poland
3. Manufacturer	<b>Intas Pharmaceuticals Ltd.</b> Plot No. 457 and 458 Sarkhej-Bavla Highway Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat IN 382210 India.
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, two-way crossover, single oral dose, bioequivalence study of two formulations of Tadalafil tablets 20 mg in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions Protocol No.: 363-12

**КОПІЯ ВІРНА**

6. Clinical trial phase	Phase – I (Bioequivalence study)
7. Period of clinical trial conduction	From 20 June 2013 to 08 July 2013
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Planned: 40 Actual: 42 (including two additional subjects)
10. Aim and secondary goals of clinical trial	To assess relative bioavailability and to characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's Tadalafil Tablets 20 mg [Test Product-T] compared to Cialis® 20 mg tablets [Reference Product-R] in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions and to prove bioequivalence. And Secondary objective of the trial was to investigate the safety of the formulation on the basis of clinical and laboratory examinations at the beginning and at the end of the trial and registration of adverse events and/or adverse drug reactions.
11. Design of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two sequence, single oral dose, crossover bioequivalence study in healthy, adult, human male subjects under fasting condition.
12. Main criteria for enrollment	Non smoker, non-tobacco user, adult, human male volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 to 24.9 kg / m <sup>2</sup> (both inclusive) and having given their written informed consent were enrolled for the study. They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluations, 12-lead ECG and Chest X-ray (postero-anterior view) recording. Volunteers who complied with all the inclusion and exclusion criteria were enrolled into the study.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Tadalafil Tablets 20 mg  After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (20 mg) of either the Test or the Reference product was administered with 240 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture. The IMP administration was as per the randomization schedule and under open-label conditions.
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Cialis® Tadalafil Tablets 20 mg  After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (20 mg) of either the Test or the Reference product was administered with 240 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture. The IMP administration was as per the randomization schedule and under open-label conditions.

КОPIЯ ВІРНА



15. Concurrent therapy	Not applicable										
16. Criteria for efficiency assessment	For efficacy evaluations, a total of 27 blood samples were collected in each period at the time points specified in the protocol. Standard non-compartmental pharmacokinetic parameters were derived for Tadalafil.										
17. Criteria for safety assessment	Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examinations, vital signs assessment, 12-lead Electrocardiogram (ECG), Chest X-ray (postero-anterior view) recording, clinical laboratory parameters [e.g. hematology, biochemistry, urine analysis and immunological tests], monitoring of adverse events and subjective symptomatology.										
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics were calculated and reported for primary and secondary pharmacokinetic parameters of Tadalafil.</p> <p>ANOVA, two-one sided test for bioequivalence, power and ratio analysis for In-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-\infty\_pred}</math> were calculated and reported for Tadalafil.</p> <p>Non-Parametric Wilcoxon Signed Rank test was performed to assess the pharmacokinetic parameter <math>T_{max}</math> for Tadalafil.</p> <p>The 90% confidence interval for the ratio of the geometric least-squares means were calculated for the In-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-\infty\_pred}</math> for Tadalafil.</p> <p>Bioequivalence of Test Product-T vs. Reference Product-R was concluded, if the 90% confidence interval fell within the acceptance range as defined below for In-transformed pharmacokinetic parameters for Tadalafil.</p> <table border="1" data-bbox="501 1263 1174 1406"> <thead> <tr> <th>Parameters</th> <th>Acceptance Range of 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math></td> <td>80.00 - 125.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>All statistical analysis for Tadalafil were performed using PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA).</p>	Parameters	Acceptance Range of 90% CI	$C_{max}$ and $AUC_{0-t}$	80.00 - 125.00%						
Parameters	Acceptance Range of 90% CI										
$C_{max}$ and $AUC_{0-t}$	80.00 - 125.00%										
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gender: Male;</li> <li>▪ Age: between 19 to 44 years of age (both inclusive);</li> <li>▪ Race: Indian</li> <li>▪ The mean <math>\pm</math> SD of age, weight, height and BMI of 40 subjects (Subject Nos. 1001-1040), who were dosed in the study is as below:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="435 1727 1505 1991"> <thead> <tr> <th>Parameter (Units)</th> <th>Mean <math>\pm</math> SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>31.1 <math>\pm</math> 6.93</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>167.70 <math>\pm</math> 8.068</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>59.994 <math>\pm</math> 7.1294</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg / m<sup>2</sup>)</td> <td>21.321 <math>\pm</math> 1.9286</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter (Units)	Mean $\pm$ SD	Age (years)	31.1 $\pm$ 6.93	Height (cm)	167.70 $\pm$ 8.068	Weight (kg)	59.994 $\pm$ 7.1294	BMI (kg / m <sup>2</sup> )	21.321 $\pm$ 1.9286
Parameter (Units)	Mean $\pm$ SD										
Age (years)	31.1 $\pm$ 6.93										
Height (cm)	167.70 $\pm$ 8.068										
Weight (kg)	59.994 $\pm$ 7.1294										
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	21.321 $\pm$ 1.9286										

20. Results of efficiency

The pharmacokinetic parameters of Tadalafil for Test Product-T and Reference Product-R are summarized in the following table:

**Descriptive Statistics of Formulation Means for Tadalafil (N= 36)**

Parameters (Units)	Mean ± SD (un-transformed data)	
	Test Product-T	Reference Product-R
T <sub>max</sub> (h)*	3.167 (1.000 - 5.500)	2.500 (1.000 - 6.000)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	378.178 ± 115.6787	391.111 ± 82.4340
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	11566.857 ± 4414.2905	11252.253 ± 3696.4391
AUC <sub>0-∞_pred</sub> (ng.h/mL)	12481.020 ± 5105.9381	12358.860 ± 4486.3704
λ <sub>z</sub> (1 / h)	0.034 ± 0.0096	0.034 ± 0.0103
t <sub>1/2</sub> (h)	22.063 ± 6.6389	22.454 ± 7.2843
Residual Area <sub>pred</sub> (%)	6.353 ± 4.9243	7.872 ± 5.9238

\*T<sub>max</sub> is represented in median (min-max) value.

The relative bioavailability analysis (i.e. geometric least squares means, ratios, 90% confidence interval and power) of Test Product-T vs. Reference Product-R for Tadalafil is summarized in the following table:

**Relative Bioavailability Results for Tadalafil (N= 36)**

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Power (%)
	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T / R)%		
lnC <sub>max</sub>	363.211	382.952	94.8	88.45 - 101.70	100.0
lnAUC <sub>0-t</sub>	10866.489	10702.813	101.5	93.65 - 110.07	99.7
lnAUC <sub>0-∞_pred</sub>	11620.005	11641.824	99.8	92.19 - 108.07	99.8

ANOVA p-values, Inter and Intra Subject CV for Tadalafil are summarized in the following table:

**ANOVA p-values, Inter and Intra-Subject CV for Tadalafil**

Parameters	ANOVA (p-value)				Intra Subject CV (%)	Inter Subject CV (%)
	Formulation	Sequence	Period	Sub (Seq)		
lnC <sub>max</sub>	0.2083	0.5404	0.8155	0.0007	17.6	18.2
lnAUC <sub>0-t</sub>	0.7526	0.2876	0.3707	<.0001	20.5	27.3
lnAUC <sub>0-∞_pred</sub>	0.9684	0.2871	0.1468	<.0001	20.1	30.8

КОПІЯ ВІРНА



	<p>Note 1: Formulation, Period and Sub(Seq) effects are statistically significant if p-value &lt; 0.05.</p> <p>Note 2: Sequence effect is statistically significant if p-value &lt; 0.10.</p> <p>Based on the above table, it can be concluded that Formulation, Sequence and Period effects were found to be statistically non-significant for ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-\infty\_pred}</math> for Tadalafil.</p> <p>Sub (Seq) effect was found to be statistically significant for ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-\infty\_pred}</math> for Tadalafil.</p> <p>Further, p-value of Wilcoxon-Signed-Rank Test for pharmacokinetic parameter <math>T_{max}</math> was found to be 0.3063 &gt; 0.05 and hence conclude that there is no difference between the test and reference formulations with respect to pharmacokinetic parameter <math>T_{max}</math>.</p>
<p>21. Results of safety</p>	<p>In general, the clinical portion of the study was completed with one serious (which was also considered significant) adverse event. The investigational products were well tolerated by healthy subjects, as a single dose administration. Two (02) adverse events (AEs) were reported by two (02) subjects during the conduct of the study. One AE was severe in nature and the other AE was mild in nature.</p> <p>There were no deaths in the study. However, one (01) serious AE which was considered to be significant AE- Bacteremia (Gram negative-Klebsiella Penumoniae) + Acute Gastroenteritis + Acute Renal Failure to Subject No. 1009 was reported during Period-I of the study. The subject was withdrawn from the study on medical grounds. The subject was treated accordingly and was followed up until resolution. The causality assessment was judged as unlikely for one (01) AE and as unrelated for the serious adverse event. There were no clinically significant findings in the vital signs assessment or the laboratory tests in any of the subjects in the study.</p>
<p>22. Conclusion (assesment)</p>	<p>Upon conclusion of the clinical portion of the study, the results from all subjects, who completed post-study procedures including laboratory tests and vital signs measurements, confirmed the absence of significant changes in the subjects' state of health.</p> <p><b>Efficacy Conclusion:</b></p> <p>Test Product-T (Tadalafil Tablets 20 mg) when compared with the Reference Product-R [Cialis® (Tadalafil Tablets 20 mg)] meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and extent of absorption Tadalafil under fasting conditions as per criteria set in the protocol.</p>

Applicant  
(Registration  
Certificate  
holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta  
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals  
Limited, ou=Regulatory Affairs,  
email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN  
Date: 2020.08.26 17:41:26 +05'30'

(signature)

Dasgupta Asha

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

