

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):	Тадалафіл (Tadalafil) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 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:	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	Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості препарату добре відомі. Відповідно до типу поданої заяви (генеричний лікарський засіб надання додаткових доклінічних досліджень не потребується. Заявником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Довгань Я.Ю.
Представник з реєстрації ТОВ «ІСТФАРМ», Україна

(І. П. 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)	Тадалафіл (Tadalafil) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг та по 20 мг
2. Заявник	Дженофарм Лтд, Велика Британія
3. Виробник	Чілу Фармасьютікал (Хайнань) Ко., Лтд., Китай
4. Проведені дослідження:	► так ні якщо ні, обґрунтувати
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, двоперіодне, двопослідовне, перехресне дослідження з біоеквівалентності при однодозовому пероральному прийомі у здорових, дорослих чоловіків в умовах натщесердце. Код протоколу: 16-VIN-0406 Версія №.: 01; Дата: 7 червня, 2016
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження з біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 липня 2016 року по 09 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 34 суб'єкта фактична: 31 суб'єкт
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	оцінка біоеквівалентності між заявленим лікарським засобом Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 20 мг у порівнянні з CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг компанії Lilly USA, IN 46285, США у здорових, дорослих чоловіків в умовах натщесердце та моніторинг побічних реакцій та забезпечення безпеки та переносимості у суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, перехресне дослідження з біоеквівалентності у здорових, дорослих чоловіків в умовах натщесердце.
12. Основні критерії включення	Здорові, бажуючі, добровольці-чоловіки віком від 18 до 45 років (включно), індекс маси тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)) з вагою не менше 45 кг були відібрані на основі лабораторних оцінок, медичного анамнезу, клінічного огляду [включаючи життєво важливі показники (артеріального тиску в положенні сидячи, температури, променевої частоти пульсу та частоти дихання), фізичного огляду та системного обстеження], рентгенограми грудної клітки (РА), запис ЕКГ під час скринінгу. Дослідження сечі на предмет зловживання наркотиками та дихальний тест на алкоголь проводилися в день прийому препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Нітрати Одночасне застосування нітратів у будь-якому вигляді протипоказано; Альфа-блокатори ЕД — при одночасному застосуванні CIALIS з альфа-блокатором пацієнтам, які лікуються від ЕД, пацієнти повинні бути стабільними на терапії альфа-адреноблокаторами до початку лікування, а CIALIS слід починати з найнижчої рекомендованої дози; ДГПЗ — Сіаліс не рекомендується застосовувати в комбінації з альфа-адреноблокаторами для лікування ДГПЗ;

	<p>Інгібітори СYP3A4</p> <p>СІАЛІС для застосування в разі потреби — для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол або ритонавір, максимальна рекомендована доза СІАЛІС становить 10 мг, але не перевищувати один раз на 72 години;</p> <p>СІАЛІС для застосування один раз на добу — для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол або ритонавір, максимальна рекомендована доза становить 2,5 мг.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Прямого вимірювання ефективності не було. Для отримання фармакокінетичних профілів оцінювали концентрацію препарату у зразках плазми суб'єктів.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки визначаються за допомогою оцінки побічних реакцій, смертей, життєво важливих показників, висновків лікарів та інших спостережень.
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу даних використовувався план статистичного аналізу, згаданий у протоколі. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-72}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el}, $AUC_{\%Extrap_obs}$ планувалося обчислити за безкомпаратментною моделлю за допомогою WinNonlin® Enterprise Software Version 5.3 (Pharsight Corporation, США).</p> <p>Статистичне порівняння ln-перетворених C_{max}, AUC_{0-72}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ планувалося провести за допомогою SAS® Version 9.2 (SAS Institute Inc., США).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові дорослі чоловіки;</p> <p>Середній вік: 32 роки;</p> <p>Віковий діапазон: від 22 до 43 років</p>
20. Результати ефективності	Статистичні результати для первинних фармакокінетичних параметрів тадалафілу можна побачити, що 90% довірчий інтервал для середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R) знаходиться в межах допустимого діапазону від 80,00% до 125,00% для всіх первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} , необхідних для висновку про біоеквівалентність між дослідженим та референтним лікарським засобом.
21. Результати безпеки	<p>Артеріальний тиск сидячи та променеву частоту пульсу вимірювали перед застосуванням досліджуваних препаратів (вранці в день прийому) та о 01.00, 03.00, 06.00 та 13.00 годин після прийому препарату в кожному періоді дослідження.</p> <p>Артеріальний тиск після застосування препарату сидячи та частоту радіального пульсу вимірювали у суб'єкта протягом</p>

±45 хвилин від запланованого часу.

ЕКГ була зроблена в день надходження 02 періоду.

Клінічний огляд (життєво важливі показники – артеріальний тиск сидячи, температура в ротовій порожнині, променева частота пульсу та частота дихання; фізичний огляд та системний огляд) проводили в день надходження, перед випискою в кожному періоді та в кінці дослідження. Клінічний огляд також проводиться в будь-який час під час проведення дослідження, якщо клінічний лікар вважає за необхідне.

Під час клінічного огляду та реєстрації артеріального тиску і частоти радіального пульсу в сидячому положенні, під час останнього внутрішнього забору крові та під час забору амбулаторних зразків крові в кожному періоді досліджували здоров'я суб'єктів.

Оцінка безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри (SGOT, SGPT, білірубін, креатинін та сечовина) була проведена наприкінці дослідження.

22. Висновок (заключення)

PK Параметри (одиниця)	Прийняття діапазон 90% довірчого інтервалу	90% Довірчий інтервал	Результат
Cmax	80.00%-125.00%	97.96%-106.36%	Відповідає БЕ
AUC0-72	80.00%-125.00%	93.47%-104.65%	Відповідає БЕ
AUC0-t	80.00%-125.00%	92.84%-104.79%	Відповідає БЕ
AUC0-∞	80.00%-125.00%	89.26%-103.57%	Відповідає БЕ

Досліджуваний засіб Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва Чілу Фармасьютікал (Хайнань) Ко., Лтд., Китай порівнюючи з референтним лікарським засобом CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг компанії Lilly USA, IN 46285, США відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після застосування разової дози, як зазначено в протоколі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Довгань Я.Ю.

Представник з реєстрації ТОВ «ІСТФАРМ», Україна
(П. І. Б.)

9. Кількість досліджуваних	запланована: 34 суб'єкта фактична: 33 суб'єкт
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	оцінка біоеквівалентності між заявленим лікарським засобом Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 20 мг у порівнянні з CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг компанії Lilly USA, IN 46285, США у здорових, дорослих чоловіків за умов прийому ЛЗ після їжі та моніторинг побічних реакцій та забезпечення безпеки та переносимості у суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, перехресне дослідження з біоеквівалентності при однодозовому пероральному прийомі у здорових, дорослих чоловіків за умов прийому ЛЗ після їжі.
12. Основні критерії включення	Здорові, бажуючі, добровольці-чоловіки віком від 18 до 45 років (включно), індекс маси тіла (18,50 до 30,00 кг/м ² , (включно)) з вагою не менше 45 кг були відібрані на основі лабораторних оцінок, медичного анамнезу, клінічного огляду [включаючи життєво важливі показники (артеріального тиску в положенні сидячи, температури, променевої частоти пульсу та частоти дихання), фізичного огляду та системного обстеження], рентгенограми грудної клітки (РА), запис ЕКГ під час скринінгу. Дослідження сечі на предмет зловживання наркотиками та дихальний тест на алкоголь проводилися в день прийому препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Нітрати Одночасне застосування нітратів у будь-якому вигляді протипоказано; Альфа-блокатори ЕД — при одночасному застосуванні CIALIS з альфа-блокатором пацієнтам, які лікуються від ЕД, пацієнти повинні бути стабільними на терапії альфа-адреноблокаторами до початку лікування, а CIALIS слід починати з найнижчої рекомендованої дози; ДГПЗ — Сіаліс не рекомендується застосовувати в комбінації з альфа-адреноблокаторами для лікування ДГПЗ;

	<p>Інгібітори СYP3A4</p> <p>СІАЛІС для застосування в разі потреби — для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол або ритонавір, максимальна рекомендована доза СІАЛІС становить 10 мг, але не перевищувати один раз на 72 години;</p> <p>СІАЛІС для застосування один раз на добу — для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол або ритонавір, максимальна рекомендована доза становить 2,5 мг.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Прямого вимірювання ефективності не було. Для отримання фармакокінетичних профілів оцінювали концентрацію препарату у зразках плазми суб'єктів.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки визначаються за допомогою оцінки побічних реакцій, смертей, життєво важливих показників, висновків лікарів та інших спостережень.
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу даних використовувався план статистичного аналізу, згаданий у протоколі. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-72}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el}, $AUC_{\%Extrap_obs}$ планувалося обчислити за безкомпаратментною моделлю за допомогою WinNonlin® Enterprise Software Version 5.3 (Pharsight Corporation, США).</p> <p>Статистичне порівняння ln-перетворених C_{max}, AUC_{0-72}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ планувалося провести за допомогою SAS® Version 9.2 (SAS Institute Inc., США).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові дорослі чоловіки;</p> <p>Середній вік: 32.85 роки;</p> <p>Віковий діапазон: від 21 до 43 років</p>
20. Результати ефективності	Статистичні результати для первинних фармакокінетичних параметрів тадалафілу можна побачити, що 90% довірчий інтервал для середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R) знаходиться в межах допустимого діапазону від 80,00% до 125,00% для всіх первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} , необхідних для висновку про біоеквівалентність між дослідженим та референтним лікарським засобом.
21. Результати безпеки	<p>Артеріальний тиск сидячи та променеву частоту пульсу вимірювали перед застосуванням досліджуваних препаратів (вранці в день прийому) та о 01.00, 03.00, 06.00 та 13.00 годин після прийому препарату в кожному періоді дослідження.</p> <p>Артеріальний тиск після застосування препарату сидячи та частоту радіального пульсу вимірювали у суб'єкта протягом ± 45 хвилин від запланованого часу.</p> <p>ЕКГ була зроблена в день надходження 02 періоду.</p>

Клінічний огляд (життєво важливі показники – артеріальний тиск сидячи, температура в ротовій порожнині, променева частота пульсу та частота дихання; фізичний огляд та системний огляд) проводили в день надходження, перед випискою в кожному періоді та в кінці дослідження. Клінічний огляд також проводиться в будь-який час під час проведення дослідження, якщо клінічний лікар вважає за необхідне.

Під час клінічного огляду та реєстрації артеріального тиску і частоти радіального пульсу в сидячому положенні, під час останнього внутрішнього забору крові та під час забору амбулаторних зразків крові в кожному періоді досліджували здоров'я суб'єктів.

Оцінка безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри (SGOT, SGPT, білірубін, креатинін та сечовина) була проведена наприкінці дослідження.

22. Висновок (заключення)

PK Параметри (одиниця)	Прийняття діапазон 90% довірчого інтервалу	90% Довірчий інтервал	Результат
C _{max}	80.00%-125.00%	98.65%-109.10%	Відповідає БЕ
AUC ₀₋₇₂	80.00%-125.00%	93.35%-105.92%	Відповідає БЕ
AUC _{0-t}	80.00%-125.00%	89.49%-102.74%	Відповідає БЕ
AUC _{0-∞}	80.00%-125.00%	90.59%-106.27%	Відповідає БЕ

Досліджуваний засіб Тадалафіл, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 20 мг виробництва Чілу Фармасьютікал (Хайнань) Ко., Лтд., Китай порівнюючи з референтним лікарським засобом CIALIS® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг компанії Lilly USA, IN 46285, США відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після застосування разової дози, як зазначено в протоколі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Довгань Я.Ю.

Представник з реєстрації ТОВ «ІСТФАРМ», Україна
(П. І. Б.)