

Додаток 29  
до Порядку експертизи  
матеріалів/коштів для  
реєстрації лікарських засобів,  
які подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію),  
а також перевірки подачі/змін  
до реєстраційних матеріалів  
під час періоду реєстрації/сертифікації  
(Розділ IV, пункт 4

**ЗВІТ**  
**про доклінічне дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	МЕГАЛІС, (тадалафіл / tadalafil), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	<input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

4. Токсикологія:
------------------

1) однократова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні



пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
б) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»



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 – реєстраційний номер)	МЕГАЛІС, (тадалафіл / tadalafil), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: √ так о ні о якщо ні – обґрунтувати	Протокол №: BEQ-1277-TADA-2014, Версія №: 01, Дата: 07 серпня 2014 року
1) тип лікарського засобу, реєстрація якого була запланована або планується	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, числовий код клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Дослідження біоеквівалентності одноразової дози Тадалафілу таблеток, по 20 мг, вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, в порівнянні з Cialis® (Tadalafil) таблетками по 20 мг, введеними на ринок: Eli Lilly and Company, Netherland за участю здорових, дорослих чоловіків за умов натщесерце.  Числовий код клінічного випробування: BEQ-1277-TADA-2014
6. Фаза клінічного	Дослідження біоеквівалентності

випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 26 вересня 2014 року – 14 листопада 2014 року Тривалість біоаналітичної фази: 09 січня 2015 року – 24 січня 2015 року Тривалість статистичної фази: 16 березня 2015 року
8. Країни, де проводилось клінічне дослідження	Індія
9. Кількість суб'єктів	планова: 36 (заплановано та включено) фактична: 27 (після завершення)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>1)Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності разової дози Тадалафілу таблеток по 20 мг (виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія, та Cialis®(Тадалафіл), таблеток по 20 мг, виробництва Eli Lilly and Company, Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків натщесерце. <b>2)Безпечність:</b> моніторинг безпечності та переносимості разової дози Тадалафілу, таблеток по 20 мг, при прийомі натщесерце здоровими дорослими чоловіками.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, аналітичне сліпе, рандомізоване, дворазове, двоперіодне, дво - послідовно, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози за участі 36 здорових, дорослих, чоловіків за умов натщесерце.
12. Ключові критерії включення	Критерії включення: здорові люди у віковому діапазоні 18-45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м <sup>2</sup> до 29,99 кг/м <sup>2</sup> (включно) та вагою тіла не менше 50 кг, за відсутності серйозних захворювань, клінічно значимих даних лабораторних досліджень, клінічно значимого анамнезу та за умов нормальних результатів медичного огляду на етапі скринінгу, та згідно з критеріями включення та виключення.
13. Випробуваний засіб, метод введення, дозування	Випробуваний засіб: Тадалафіл, таблетки по 20 мг  Дозування: 1 таблетка  Метод введення: Пероральне, з 240 мл питної води.
14. Референтний засіб, дозування, метод введення	Референтний засіб (Р): Cialis® (Тадалафіл), таблетки по 20 мг  Дозування: 1 таблетка  Метод введення: Перорально, з 240 мл питної води.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки показників	Критерії оцінки: Ефективність: довірливий інтервал 90% для C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-72</sub> Тадалафілу (Tadalafil) дав підстави для висновку щодо еквівалентності тадалафілу в засобах В та Р. За умови повного входження довірливого інтервалу в діапазон 80,00 – 125,00 % для логарифмічно перетворених показників C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-72</sub> , засоби вважаються біоеквівалентними.

17. Критерії оцінки безпеки	<b>Безпечність:</b> Моніторинг безпеки та переносимості разової дози Тадалафілу, таблеток по 20 мг, натщесерце у здорових дорослих чоловіків.																														
18. Статистичні методи	Проводився аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ ) Тадалафілу (Tadalafil) на базі моделі дисперсійного аналізу ANOVA. Розраховано довірливий інтервал 90% для співвідношення середніх показників $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ (середнє геометричне значення) обох засобів. Тест потужності проводиться з використанням SAS® версії 9.4.																														
19. Демографічні показники популяції дослідження (стать, вік, раса та ін.)	Стать – Чоловіча Вік – від 18 до 45 років Раса – Чоловіки, індійська національність																														
20. Результати ефективності	<p>Довірливі інтервали 90% наведених далі логарифмічно перетворених параметрів для Тадалафілу:</p> <table border="1" data-bbox="379 842 1520 1272"> <thead> <tr> <th colspan="7">Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації, потужність, 90% довірливий інтервал</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне для засобів</th> <th rowspan="2">Співвідношення (В/Р) (%)</th> <th rowspan="2">Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th rowspan="2">90 % довірливий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Випробуваний (В)</th> <th>Референтний (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>348,226</td> <td>383,549</td> <td>90,79</td> <td>18,85</td> <td>98,58</td> <td>83,23 - 99,04</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-72}</math> (нг*год/мл)</td> <td>10474,598</td> <td>11305,543</td> <td>92,65</td> <td>19,36</td> <td>98,18</td> <td>84,74-101,30</td> </tr> </tbody> </table>	Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації, потужність, 90% довірливий інтервал							Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне для засобів		Співвідношення (В/Р) (%)	Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації (%)	Потужність (%)	90 % довірливий інтервал (%)	Випробуваний (В)	Референтний (Р)	$C_{max}$ (нг/мл)	348,226	383,549	90,79	18,85	98,58	83,23 - 99,04	$AUC_{0-72}$ (нг*год/мл)	10474,598	11305,543	92,65	19,36	98,18	84,74-101,30
Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації, потужність, 90% довірливий інтервал																															
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне для засобів		Співвідношення (В/Р) (%)	Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіації (%)	Потужність (%)	90 % довірливий інтервал (%)																									
	Випробуваний (В)	Референтний (Р)																													
$C_{max}$ (нг/мл)	348,226	383,549	90,79	18,85	98,58	83,23 - 99,04																									
$AUC_{0-72}$ (нг*год/мл)	10474,598	11305,543	92,65	19,36	98,18	84,74-101,30																									
21. Результати безпеки	У ході проведення дослідження побічні явища спостерігались у п'ятьох осіб (за номерами 10, 19, 21, 30 та 31). Протягом оцінки безпеки після проведення дослідження побічні явища спостерігались у тринадцятьох осіб (за номерами 08, 09, 11, 13, 14, 19, 22, 23, 28, 29, 30, 31 та 36).																														
22. Висновок (висновок)	<p>90% довірливий інтервал для співвідношення (Випробуваного/референтного засобів) <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> тадалафілу повністю ввійшли в допустимий діапазон 80,00% – 125,00% біоеквівалентності.</p> <p>Випробуваний засіб Тадалафіл, таблетки по 20 мг (виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) є біоеквівалентним референтному засобу, Cialis® (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва Eli Lilly and Company, Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків натщесерце.</p> <p>Обидва засоби характеризуються задовільною переносимістю при прийомі разової дози досліджуваного засобу.</p>																														



Заявник (Власник ДК)

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія



Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Пан Віджей Бадекар

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 – реєстраційний номер)	МЕГАЛІС, (тадалафіл / tadalafil), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: √ так о ні о якщо ні – обґрунтувати	Протокол №: BEQ-1339-TADA-2014, Версія №: 01, Дата: 07 серпня 2014 року
1) тип лікарського засобу, реєстрація якого була запланована або планується	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, числовий код клінічного	Повна назва клінічного випробування: Дослідження боеквівалентності одноразової дози Тадалафілу таблеток, по 20 мг, вироблених Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, в порівнянні з Cialis® (Tadalafil) таблетками по 20 мг , виведеними на ринок: Eli Lilly and Company, Netherland за

випробування	участю здорових, дорослих чоловіків за умов після їжі. Числовий код клінічного випробування: BEQ-1339-TADA-2014
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 10 грудня 2014 року – 13 січня 2015 року Тривалість біоаналітичної фази: 28 січня 2015 року – 12 лютого 2015 року Тривалість статистичної фази: 10 березня 2015 року – 11 березня 2015 року
8. Країни, де проводилось клінічне дослідження	Індія
9. Кількість суб'єктів	планова: 36 (заплановано та включено) фактична: 28 (після завершення)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>1)Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності разової дози Тадалафілу (Tadalafil), таблетки по 20 мг (виробництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лтд» (Macleods Pharmaceuticals Ltd), Індія), та Ціаліс (Cialis®) (Тадалафіл), таблетки по 20 мг, виробництва «Елі Ліллі енд Компані» (Eli Lilly and Company), Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків після їжі. <b>2)Безпечність:</b> моніторинг безпеки та переносимості разової дози Тадалафілу (Tadalafil), таблетки по 20 мг, при прийомі після їжі здоровими дорослими чоловіками.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, аналітичне сліпе, рандомізоване, дворазове, двоперіодне, дво - послідовно, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози за участі 36 здорових, дорослих, чоловіків за умов після їжі.
12. Ключові критерії включення	Критерії включення: здорові люди у віковому діапазоні 18-45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м <sup>2</sup> до 29,99 кг/м <sup>2</sup> (включно) та вагою тіла не менше 50 кг, за відсутності серйозних захворювань, клінічно значимих даних лабораторних досліджень, клінічно значимого анамнезу та за умов нормальних результатів медичного огляду на етапі скринінгу, та згідно з критеріями включення та виключення.
13. Випробуваний засіб, метод введення, дозування	Випробуваний засіб: Тадалафіл (Tadalafil), таблетки по 20 мг Метод введення: Перорально, з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
14. Референтний засіб, дозування,	Референтний засіб: Cialis® (Тадалафіл), таблетки по 20 мг

метод введення	Метод введення: Перорально, з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка						
15. Супутня терапія	Не застосовується						
16. Критерії оцінки показників	<b>Ефективність:</b> довірливий інтервал 90% для $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ Тадалафілу (Tadalafil) дав підстави для висновку щодо еквівалентності Тадалафілу (Tadalafil) в засобах В та Р. За умови повного входження довірливих інтервалів в діапазон 80,00 – 125,00 % для логарифмічно перетворених показників $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ , засоби вважаються біоеквівалентними.						
17. Критерії оцінки безпечності	<b>Безпечність:</b> Моніторинг безпечності та переносимості разової дози Тадалафілу, таблеток по 20 мг, після їжі у здорових дорослих чоловіків.						
18. Статистичні методи	Проводився аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ ) тадалафілу на базі моделі дисперсійного аналізу ANOVA. Розраховано довірливий інтервал 90% для співвідношення середніх показників $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ (середнє геометричне значення) обох засобів. Тест потужності проводиться з використанням SAS® версії 9.4.						
19. Демографічні показники популяції дослідження (стать, вік, раса та ін.)	Стать – Чоловіча Вік – від 18 до 45 років Раса – Чоловіки, індійська національність						
20. Результати ефективності	Довірливі інтервали 90% наведених далі логарифмічно перетворених параметрів для Тадалафілу (Tadalafil):						
	<b>Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт внутрішньособ'єктної варіації, потужність, 90% довірливий інтервал</b>						
	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне для засобів		Співвідношення (В/Р) (%)	Коефіцієнт внутрішньособ'єктної варіації (%)	Потужність (%)	90 % довірливий інтервал (%)
		Випробуваний (В)	Референтний (Р)				
	$C_{max}$ (нг/мл)	437,503	428,933	102,00	12,29	100,00	96,45 – 107,87
	$AUC_{0-72}$ (нг*год/мл)	12993,488	11806,96	109,49	19,93	98,01	100,05 – 119,83
21. Результати безпечності	У ході проведення дослідження побічні явища спостерігались у двох осіб (за номерами 16 та 23). Протягом оцінки безпечності після проведення дослідження побічні явища спостерігались у однієї особи (за номером 28).						
22. Висновок	Довірливий інтервал 90% для співвідношення (Випробуваного/референтного засобів)						

