

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	СУНІТІНІБ-ВІСТА капсули тверді, по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу СУТЕНТ, капсули по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-				
2) всмоктування	-				
3) розподіл	-				
4) метаболізм	-				

5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-

6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  (підпис) <u>Гавришко О.А.</u> "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ ВІСТА (П.Б.) Ідентифікаційний код 37642513 № 1 <small>ДІЯЛЬНІСТЬ</small> <small>УКРАЇНА</small> <small>М. КИЇВ</small> <small>ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ</small> </div>

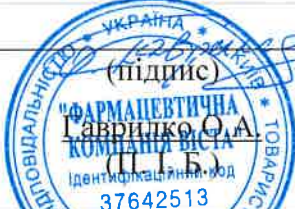
Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	СУНІТІНІБ-ВІСТА капсули тверді, по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд., Кіпр Фармакеа Преміум Лтд., Мальта				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, півотальне, дослідження біоеквівалентності капсул Сунітінібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах голодування 2134				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 23.06.2017 по 14.07.2017				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 23				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини сунітінібу з капсул Сунітінібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах голодування. Це дослідження було призначене для подання до ЄМА				

11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, півотальне, дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення за 30 днів до старту 1 періоду:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здоровий, 2. ІМТ, який становить від 18,5 до 30,0 кг / м², а маса тіла \geq 50,0 кг. 3. Здорові за анамнезом, ЕКГ, життєво важливими ознаками, лабораторними результатами та фізикальним обстеженням, визначене дослідником. 4. Інтервал QTc <430 мілісекунд, якщо інше не вважається дослідником. 5. Систолічний артеріальний тиск між 95-140 мм рт.ст., включно, і діастолічний артеріальний тиск між 55-90 мм рт.ст., включно, і частота серцевих скорочень між 50-100 об / хв, включно, якщо тільки інше вважається дослідником. 6. Клінічні значення лабораторії в межах останнього прийнятого лабораторного тестування BPSI, за винятком випадків, коли значення ПІ / дослідника не визнають значеннями «не клінічно значущими». 7. Здатність розуміти та бути поінформованим про характер дослідження, яке оцінюється персоналом клінічної установи. Можливість надати письмову інформовану згоду до отримання ліків і початку будь-якого дослідження. Повинні бути в змозі ефективно спілкуватися з працівниками клініки. 8. Здатність поститися не менше 14 годин і споживати стандартну їжу. 9. Наявність волонтера протягом усього періоду дослідження та бажання дотримуватися всіх вимог протоколу. 10. Згода не робити татуювання або пірсинг тіла до кінця дослідження. 11. Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання наркотиками (включаючи марихуану, амфетаміни, фенциклідин, барбітурати, кокаїн, опіати, бензодіазепіни) під час скринінгу та

	<p>негативний аналіз сечі на котинін (≤ 200 нг / мл) при скринінгу.</p> <p>12. Згода не керувати автомобілем та не працювати з важкою технікою, якщо після введення лікарського препарату відчувається запаморочення або сонливість до тих пір, поки не відновиться повна психічна готовність.</p> <p>13. Суб'єкти, які можуть стати батьком, повинні погодитись на використання медично прийнятних методів контрацепції під час дослідження та протягом 30 днів після закінчення дослідження. Медично прийнятні методи контрацепції включають використання презерватива з жінкою-партнером дітородного потенціалу, яка використовує оральні контрацептиви, гормональний пластир, імплантат або ін'єкцію, внутрішньоматковий пристрій або діафрагму зі сперміцидом. Повне утримання може бути використано як метод контрацепції. Якщо партнер суб'єкта завагітнів під час його участі у дослідженні та протягом 30 днів після того, як він закінчив останнє введення ЛЗ, він повинен негайно повідомити працівника клінічної установи.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сунітиніб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сутент®, капсули по 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності обчислений 90% довірчий інтервал для співвідношення площі під кривою для AUC ₇₂ та C _{max} для сунітинібу, має бути в межах 80,00% -125,00%

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом вимірювання життєво важливих ознак, клінічних лабораторних досліджень (включаючи гематологію, аналіз сечі, хімію сироватки), фізикальних оглядів та побічних подій, про які повідомляли суб'єкти, які отримали медикаментозне лікування.</p> <p>Електрокардіограми (ЕКГ) робили при вживанні ЛЗ та через 24 години після вживання ЛЗ протягом кожного періоду дослідження. Випробування функції печінки (AST, ALT, Білірубін, GGT), гематології та креатиніну в сироватці крові проводились до реєстрації 2 періоду та 2 тижні після закінчення дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика (хв, макс, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт змінності) всіх фармакокінетичних параметрів була надана для тестованого та референтного ЛЗ.</p> <p>Аналіз варіації (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих AUC72 та Cmax та неперетвореного Tmax. Tmax аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту (тест Вілкоксона).</p> <p>90% довірчих інтервалів (ДІ) для коефіцієнтів тесту / відліку геометричних засобів для AUC72 та Cmax були розраховані на основі найменших квадратних середніх значень (LSMEANS) та ОЦІНКА ANOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки-добровольці, від 18 років і старше.
20. Результати ефективності	Співвідношення середніх геометричних значень (GMR) тест / еталон (T / R) і відповідні 90% довірчі інтервали для ln-трансформованих

	<p>параметрів AUC72 і C_{max} знаходилися в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього 11 легких побічних реакцій було досліджено після вживання досліджуваного продукту. Всього 11 легких побічних реакцій було досліджено у суб'єктів після прийому референтного продукту. Жодних побічних реакцій, пов'язаних із клінічними лабораторними тестами, що були зафіксовані у суб'єктів після дослідження. Не було зафіксовано жодних серйозних побічних подій під час проведення цього дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Співвідношення середніх геометричних значень (GMR) тест / еталон (T / R) і відповідні 90% довірчі інтервали для ln-трансформованих параметрів AUC72 і C_{max} знаходилися в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Таким чином, була продемонстрована біоеквівалентність між тестованими капсулами сунітінібу 50 мг і еталонними твердими капсулами Sutent® 50 мг у здорових добровольців чоловічої статі в умовах голодування для сунітінібу.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">  </p>


Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	СУНІТІНІБ-ВІСТА капсули тверді, по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг					
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія					
3. Виробник	Ремедіка Лтд. Фармакеа Преміум Лтд., Мальта					
4. Проведені дослідження:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td style="text-align: center;">так</td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="text-align: center;">ні</td> <td style="text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	✓	так		ні	якщо ні, обґрунтувати
✓	так		ні	якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.					
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, півотальне, дослідження біоеквівалентності капсул Сунітінібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі 2135					
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність					
7. Період проведення клінічного випробування	з 22.06.2017 по 31.07.2017					
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада					
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 19					
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини сунітінібу з капсул Сунітінібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі.					

11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, півотальне, дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення за 30 днів до старту 1 періоду:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здоровий, не палить (як мінімум за 6 місяців до першого введення ЛЗ), чоловіки-добровольці, від 18 років і старше. 2. ІМТ, який становить від 18,5 до 30,0 кг/м², а маса тіла \geq 50,0 кг. 3. Здорові за анамнезом, ЕКГ, життєво важливими ознаками, лабораторними результатами та фізикальним обстеженням, визначене дослідником. 4. Інтервал QTc <430 мілісекунд, якщо інше не вважається дослідником. 5. Систолічний артеріальний тиск між 95-140 мм рт.ст., включно, і діастолічний артеріальний тиск між 55-90 мм рт.ст., включно, і частота серцевих скорочень між 50-100 об / хв, включно, якщо тільки інше вважається дослідником. 6. Клінічні значення лабораторії в межах останнього прийнятного лабораторного тестування BPSI, за винятком випадків, коли значення ПП / дослідника не визнають значеннями «не клінічно значущими». 7. Здатність розуміти та бути поінформованим про характер дослідження, яке оцінюється персоналом клінічної установи. Можливість надати письмову інформовану згоду до отримання ліків і початку будь-якого дослідження. Повинні бути в змозі ефективно спілкуватися з працівниками клініки. 8. Здатність поститися не менше 14 годин і споживати стандартну їжу.

	<p>9. Наявність волонтера протягом усього періоду дослідження та бажання дотримуватися всіх вимог протоколу.</p> <p>10. Згода не робити татуювання або пірсинг тіла до кінця дослідження.</p> <p>11. Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання наркотиками (включаючи марихуану, амфетаміни, фенциклідин, барбітурати, кокаїн, опіати, бензодіазепіни) під час скринінгу та негативний аналіз сечі на котинін (≤ 200 нг / мл) при скринінгу.</p> <p>12. Згода не керувати автомобілем та не працювати з важкою технікою, якщо після введення лікарського препарату відчувається запаморочення або сонливість до тих пір, поки не відновиться повна психічна готовність.</p> <p>13. Суб'єкти, які можуть стати батьком, повинні погодитись на використання медично прийнятних методів контрацепції під час дослідження та протягом 30 днів після закінчення дослідження. Медично прийнятні методи контрацепції включають використання презерватива з жінкою-партнером дітородного потенціалу, яка використовує оральні контрацептиви, гормональний пластир, імплантат або ін'єкцію, внутрішньоматковий пристрій або діафрагму зі сперміцидом. Повне утримання може бути використано як метод контрацепції. Якщо партнер суб'єкта завагітнів під час його участі у дослідженні та протягом 30 днів після того, як він закінчив останнє введення ЛЗ, він повинен негайно повідомити працівника клінічної установи.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Сунітініб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція)</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сутент®, капсули по 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності обчислений 90% довірчий інтервал для співвідношення площі під кривою для AUC72 та Cmax для сунітинібу, має бути в межах 80,00% -125,00%
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом вимірювання життєво важливих ознак, клінічних лабораторних досліджень (включаючи гематологію, аналіз сечі, хімію сироватки), фізикальних оглядів та побічних подій, про які повідомляли суб'єкти, які отримали медикаментозне лікування.</p> <p>Електрокардіограми (ЕКГ) робили при вживанні ЛЗ та через 24 години після вживання ЛЗ протягом кожного періоду дослідження. Випробування функції печінки (AST, ALT, Білірубін, GGT), гематології та креатиніну в сироватці крові проводились до реєстрації 2 періоду та 2 тижні після закінчення дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика (хв, макс, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт змінності) всіх фармакокінетичних параметрів була надана для тестованого та референтного ЛЗ.</p> <p>Аналіз варіації (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих AUC72 та Cmax та неперетвореного Tmax. Tmax аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту (тест Вілкоксона).</p> <p>90% довірчих інтервалів (ДІ) для коефіцієнтів тесту / відліку геометричних засобів для AUC72 та</p>

	<p>Стах були розраховані на основі найменших квадратних середніх значень (LSMEANS) та ОЦІНКА ANOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки-добровольці, від 18 років і старше.
20. Результати ефективності	Співвідношення середніх геометричних значень (GMR) тест / еталон (T / R) і відповідні 90% довірчі інтервали для ln-трансформованих параметрів AUC72 і Стах знаходилися в межах прийняттого діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.
21. Результати безпеки	Всього 16 легких побічних реакцій було досліджено після вживання досліджуваного продукту. Всього 8 легких побічних реакцій було досліджено у суб'єктів після прийому референтного продукту. Всього 3 легкі побічні реакції, пов'язаних із клінічними лабораторними тестами, були зафіксовані у суб'єктів протягом 2 тижнів після дослідження. Не було зафіксовано жодних серйозних побічних подій під час проведення цього дослідження.
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність продемонстрована між досліджуваним ЛЗ Сунітініб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та референтного ЛЗ Сутент® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>Гавришко О.А. (П.І.В.)</p>

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	СУНІТІНІБ-ВІСТА капсули тверді, по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд. Фармакеа Преміум Лтд., Мальта				
4. Проведені дослідження:	✓	так		ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, двоперіодне, з використанням однієї пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності Сунітинібу 50 мг, капсул PharOS, Греція та SUTENT® (Sunitinib), твердих капсул по 50 мг Pfizer Ltd., Великобританія у здорових, дорослих, чоловіків у підживлених умовах 17-VIN-0703				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.09.2017 по 11.10.2017				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 фактична: 46				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини сунітинібу з капсул Сунітинібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі, а також контроль безпеки та переносимості у				

	випробовуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, двоперіодне, з використанням однієї пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові, чоловіки, некурящі, що не вживають алкоголь, із бажанням взяти участь в дослідженні, віком від 18 до 45 років (включно), вагою у межах норми відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м ² (обидва включно) із мінімальною вагою 55 кг були вибрані на базі лабораторії оцінки, історії хвороби, клінічного обстеження (включаючи життєво важливі ознаки (кров'яний тиск, температура тіла в ротовій порожнині, радіальний пульс та частота дихання) фізикальне обстеження та системне обстеження), рентген грудної клітини * (вид ПА) (* Волонтер, що мав істотну історію, пов'язану з захворюваннями дихальних шляхів або клінічним дослідженням лікар / дослідник виявля аномальні звуки (крепти, рончі, хрипи тощо) при аускультатії при обстеженні дихальної системи, потім було зроблено рентген грудної клітини (вид ПА), записи ЕКГ, записи ехокардіограми під час скринінгу. Тест на вживання алкоголю (подих) та скринінг сечі на зловживання наркотиками проводили в день прийому кожного періоду дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сунітиніб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сутент®, капсули по 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності обчислений 90% довірчий інтервал для співвідношення площі під кривою для AUC72 та Cmax для сунітинібу, має бути в межах 80,00% -125,00%
17. Критерії оцінки безпеки	Кров'яний тиск у сидінні та частота пульсу вимірювалися перед вживанням досліджуваних

продуктів (вранці в день дозування) та через 1, 3, 6, 10, 13, 25 та 37 годин після вживання протягом кожного періоду дослідження.

Кров'яний тиск у сидінні та частота пульсу вимірювалися протягом \pm 45 хвилин від запланованого часу.

Дерматологічне обстеження на шкірне висипання проводилося через 1, 3, 6, 10, 13, 25 і 37 годин після вживання в кожному досліджуваному періоді та під час клінічного обстеження в кожному періоді дослідження.

Після вживання дерматологічне дослідження на шкірні висипання було проведено протягом \pm 45 хвилин від запланованого часу.

Клінічне обстеження (життєві ознаки - вимірювання артеріального тиску, температура, частота пульсу та частота дихання), фізикальне обстеження та системне обстеження) проводили в день прийому, перед випискою у кожний період дослідження та наприкінці дослідження.

Клінічне обстеження також робилося в будь-який час під час проведення дослідження, якщо лікар-клінічний дослідник вважав це необхідним. Клінічне обстеження перед випискою було розпочато приблизно за 02.00 години до запланованого часу виписки кожного суб'єкта в кожен період дослідження.


Суб'єктів допитували на самопочуття під час клінічної терапії обстеження, записували артеріальний тиск та частоту пульсу, під час останнього внутрішнього забору крові та під час відвідування амбулаторних зразків крові у кожний період дослідження.

Запис ЕКГ проводився в період прийому 02 та 8, 24, 48 та 72 години після прийому дози в кожен період дослідження.

Запис після дози ЕКГ проводили протягом \pm 45 хвилин від запланованого часу.

Оцінка безпеки (гематологія, абсолютний підрахунок, диференціальний показник та біохімічні параметри - SGOT, SGPT, білірубін, сечовина, креатинін, ТТГ) проводилася в день

	<p>прийому періоду 02 та під час амбулаторного періоду (72 години після прийому дози) у кожному періоді.</p>																										
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>За допомогою розрахунку профілів часу концентрації Сунітінібу були розраховані наступні змінні:</p> <p>Первинні змінні: C_{max} і AUC_{0-72}</p> <p>Вторинна змінна: T_{max}, AUC_{inf}, AUC_t / AUC_{inf}, $T_{1/2}$ і λ_z</p> <p>Статистичні тести, такі як ANOVA, найменші квадратурні засоби для досліджуваного та референтного ЛЗ, різниця між досліджуваними та референтним ЛЗ, внутрішньопредметна змінність та потужність, були розраховані для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-72}.</p>																										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові чоловіки-добровольці, від 18 до 45 років (включно).</p>																										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідження було включено 50 суб'єктів. 46 суб'єктів завершили обидва періоди дослідження. Фармакокінетичні та статистичні аналізи проводили для 46 суб'єктів.</p> <p>Суб'єкти № 10, 27, 32 та 49 були вилучені з дослідження.</p> <p>Вимірені фармакокінетичні параметри Сунітінібу наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="815 1619 1477 1995"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Arithmetic Mean \pm SD (%CV) (N = 46)</th> </tr> <tr> <th>Reference Product (R)</th> <th>Test Product (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>24.130 \pm 5.6972 (23.61%)</td> <td>24.041 \pm 5.1629 (21.48%)</td> </tr> <tr> <td>$^*T_{max}$ (hr)</td> <td>9.750 (5.00 - 24.00)</td> <td>10.500 (3.00 - 24.00)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72} (hr*ng/mL)</td> <td>950.556 \pm 220.2440 (23.17%)</td> <td>950.644 \pm 179.6624 (18.90%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (hr*ng/mL)</td> <td>1294.013 \pm 348.2911 (26.92%)</td> <td>1270.973 \pm 283.3217 (22.29%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t/AUC_{inf}</td> <td>74.726 \pm 7.9341 (10.62%)</td> <td>75.720 \pm 7.2427 (9.57%)</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/hr)</td> <td>0.022 \pm 0.0050 (23.11%)</td> <td>0.022 \pm 0.0047 (20.96%)</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (hr)</td> <td>33.808 \pm 8.4091 (24.87%)</td> <td>32.623 \pm 7.6904 (23.57%)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (Units)	Arithmetic Mean \pm SD (%CV) (N = 46)		Reference Product (R)	Test Product (T)	C_{max} (ng/mL)	24.130 \pm 5.6972 (23.61%)	24.041 \pm 5.1629 (21.48%)	$^*T_{max}$ (hr)	9.750 (5.00 - 24.00)	10.500 (3.00 - 24.00)	AUC_{0-72} (hr*ng/mL)	950.556 \pm 220.2440 (23.17%)	950.644 \pm 179.6624 (18.90%)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	1294.013 \pm 348.2911 (26.92%)	1270.973 \pm 283.3217 (22.29%)	AUC_t/AUC_{inf}	74.726 \pm 7.9341 (10.62%)	75.720 \pm 7.2427 (9.57%)	λ_z (1/hr)	0.022 \pm 0.0050 (23.11%)	0.022 \pm 0.0047 (20.96%)	$t_{1/2}$ (hr)	33.808 \pm 8.4091 (24.87%)	32.623 \pm 7.6904 (23.57%)
Parameters (Units)	Arithmetic Mean \pm SD (%CV) (N = 46)																										
	Reference Product (R)	Test Product (T)																									
C_{max} (ng/mL)	24.130 \pm 5.6972 (23.61%)	24.041 \pm 5.1629 (21.48%)																									
$^*T_{max}$ (hr)	9.750 (5.00 - 24.00)	10.500 (3.00 - 24.00)																									
AUC_{0-72} (hr*ng/mL)	950.556 \pm 220.2440 (23.17%)	950.644 \pm 179.6624 (18.90%)																									
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	1294.013 \pm 348.2911 (26.92%)	1270.973 \pm 283.3217 (22.29%)																									
AUC_t/AUC_{inf}	74.726 \pm 7.9341 (10.62%)	75.720 \pm 7.2427 (9.57%)																									
λ_z (1/hr)	0.022 \pm 0.0050 (23.11%)	0.022 \pm 0.0047 (20.96%)																									
$t_{1/2}$ (hr)	33.808 \pm 8.4091 (24.87%)	32.623 \pm 7.6904 (23.57%)																									

21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний та референтний ЛЗ добре переносилися випробуваними. Всього під час дослідження сталося 18 побічних побічних реакцій. Сім суб'єктів (№ 28, 38, 40, 42, 43, 44 і 48) повідомили про побічні явища до періоду 01. Три суб'єкти (№ 06, 07 та 20) повідомили про побічні явища після введення референтного ЛЗ. Шість суб'єктів (№ 07, 10, 13, 26, 29 та 30) повідомили про побічні явища після введення досліджуваного ЛЗ. Суб'єкт № 03 повідомляв про несприятливі події як клінічно значущу лабораторну цінність (безсимптомне збільшення SGOT) і суб'єкт №1028 повідомляв про побічні явища (подовження QTc) під час оцінки безпеки після введення референтного ЛЗ. Жодних серйозних побічних явищ під час проведення дослідження не зафіксовано.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Біоеквівалентність продемонстрована між досліджуваним ЛЗ Сунітініб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та референтного ЛЗ Сутент® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис) _____</p> 

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	СУНІТІНІБ-ВІСТА капсули тверді, по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд. Фармакеа Преміум Лтд., Мальта				
4. Проведені дослідження:	✓	так		ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, двоперіодне, з використанням однієї пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності Сунітинібу 50 мг, капсул PharOS, Греція та SUTENT® (Sunitinib), твердих капсул по 50 мг Pfizer Ltd., Великобританія у здорових, дорослих, чоловіків у підживлених умовах 17-VIN-0703				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.09.2017 по 11.10.2017				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 фактична: 46				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини сунітинібу з капсул Сунітинібу 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Sutent® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі, а також контроль безпеки та переносимості у				

	відповідно, тому об'єднаний фармакокінетичний та статистичний аналіз проводили протягом загалом 65 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження - оцінити біоеквівалентність між капсулами Сунітинібу 50 мг PharOS Ltd., Греція та твердими капсулами SUTENT® (Sunitinib) 50 мг Pfizer Ltd., Великобританія після об'єднання даних між дослідженнями 17-VIN-0703 та 2135, проведене клінічним дослідженням Veeda Pvt. Ltd та Biopharma Services Services Inc., Канада, відповідно, у здорових, дорослих, чоловіків в умовах споживання їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Об'єднаний статистичний аналіз відкритого, збалансованого, рандомізованого, дворазового, двопослідовного, двоперіодного, з використанням однієї пероральної дози, перехресного дослідження біоеквівалентності Сунітинібу 50 мг, капсул PharOS, Греція та SUTENT® (Sunitinib), твердих капсул по 50 мг Pfizer Ltd., Великобританія у здорових, дорослих, чоловіків умовах годування. 17-VIN-0889
12. Основні критерії включення	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сунітиніб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сутент®, капсули по 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для Сунітинібу на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T / R) фармакокінетичних параметрів, таких як C _{max} та AUC ₀₋₇₂ , було зроблено висновки про те чи була випробувана рецептура біоеквівалентною еталонній

	<p>композиції в умовах годування. Діапазон прийняття біоеквівалентності становив 80,00% - 125,00% для 90% довірчих інтервалів середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T / R) фармакокінетичних параметрів, таких як C_{max} та AUC₀₋₇₂. Де T = рецептура випробувань і R = еталонна рецептура.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Лікування було виділено суб'єктами шляхом проведення рандомізації за допомогою статистичних методів програмного забезпечення SAS® (SAS® Institute Inc., США, версія 9.4 відповідно до окремих протоколів дослідження та звітів. Не було створено нової рандомізації та використовувалася оригінальна послідовність відповідних досліджень. в об'єднаному аналізі. Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів тестових та референтних рецептур за допомогою SAS®, версія 9.4, проводили для оцінки біоеквівалентності.</p>
18. Статистичні методи	<p>За допомогою розрахунку профілів часу концентрації Сунітінібу були розраховані наступні змінні:</p> <p>Первинні змінні: C_{max} і AUC₀₋₇₂</p> <p>Вторинна змінна: T_{max}, AUC_{inf}, AUC_t / AUC_{inf}, T_{1 / 2} і λZ</p> <p>Статистичні тести, такі як ANOVA, найменші квадратурні засоби для досліджуваного та референтного ЛЗ, різниця між досліджуваними та референтним ЛЗ, внутрішньопредметна змінність та потужність, були розраховані для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові чоловіки-добровольці, від 18 до 45 років (включно).</p>
20. Результати ефективності	<p>Кінцеві статистичні набори даних досліджень 17-VIN-0703 та 2135 були</p>

	<p>об'єднані. 50 суб'єктів було зараховано до 17-VIN-0703, а 24 суб'єкти - 2135.</p> <p>Підсумкові набори даних статистичного аналізу для 17-VIN-0703 та 2135 досліджень склалися з 46 та 19 суб'єктів відповідно, тому об'єднаний фармакокінетичний та статистичний аналіз проводили протягом загалом 65 суб'єктів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Досліджуваний та референтний ЛЗ добре переносилися випробуваними. Всього під час дослідження сталося 18 побічних побічних реакцій. Сім суб'єктів (№ 28, 38, 40, 42, 43, 44 і 48) повідомили про побічні явища до періоду 01. Три суб'єкти (№ 06, 07 та 20) повідомили про побічні явища після введення референтного ЛЗ. Шість суб'єктів (№ 07, 10, 13, 26, 29 та 30) повідомили про побічні явища після введення досліджуваного ЛЗ. Суб'єкт № 03 повідомляв про несприятливі події як клінічно значущу лабораторну цінність (безсимптомне збільшення SGOT) і суб'єкт №1028 повідомляв про побічні явища (подовження QTc) під час оцінки безпеки після введення референтного ЛЗ. Жодних серйозних побічних явищ під час проведення дослідження не зафіксовано.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Біоеквівалентність продемонстрована між досліджуваним ЛЗ Сунітініб, капсули по 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та референтного ЛЗ Сутент® 50 мг (Pfizer Ltd., Великобританія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах споживання їжі.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	