


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>АКСИТИНІБ –ВІСТА</b> таблетки, <b>вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг та 5 мг</b>				
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 еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу <i>Inlyta</i><sup>®</sup> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 5 мг, 7 мг, Pfizer Europe MA EEIG (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	-



  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
Федоренко М.А.  
 (П. І. Б.)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>АКСИТИНІБ –ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг та 5 мг</b>				
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 еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу <i>Inlyta</i><sup>®</sup> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 5 мг, 7 мг, Pfizer Europe MA EEIG (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	-



  
(підпис)

Федоренко М.А.  
(П. І. Б.)

01001 13.06 21

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>АКСИТИНІБ –ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг та 5 мг</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	<i>Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія</i> Виробництво готової лікарської форми, первинна упаковка, вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії			
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	Однодозове, відкрите, рандомізоване, лабораторно засліплене, подвійне, чотирьохперіодне, двопослідовне, перехресне дослідження біоеквівалентності в якому порівнювали таблетки акситинібу 7 мг з таблетками Inlyta <sup>®</sup> 7 мг (містять акситиніб) у здорових чоловіків і жінок волонтерів в умовах голодування.  Project No.: 20-VIN-0394			
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	з 25.03.2021 по 12.05.2021			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 180 суб'єктів Зареєстровані: 179 суб'єктів отримували дозу в період 1. Завершили дослідження: 167 суб'єктів. Включено до статистичного аналізу: 176 суб'єктів Включено до Фармакокінетичного та статистичного аналізу: 176.			
10. Мета та вторинні цілі	Метою цього ключового дослідження було порівняння біодоступності акситинібу в таблетках, вкритих плівковою			

клінічного випробування	оболонкою Акситиніб 7 мг (Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія) і таблеток Inlyta <sup>®</sup> 7 мг, вкритих плівковою оболонкою (Pfizer Europe MA EEIG Belgium) у здорових чоловіків та жінок-волонтерів в умовах голодування.
11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, відкрите, рандомізоване, лабораторно засліплене, подвійне, чотирьохперіодне, двопослідовне, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Основними критеріями включення здорових дорослих добровольців, які брали участь, були - вік від 18 до 55 років (обидва включно), згідно з протоколом, індекс маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) та вага не менше 50 кг. Однак, були відібрані на підставі лабораторних досліджень, анамнезу, клінічного обстеження [включаючи показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск, температура тіла, частота пульсу та частота дихання), включаючи фізикальне та системне обстеження), рентгенографія грудної клітини (проекція РА)* та записи ЕКГ під час скринінгу- здорові добровольці чоловічої статі віком від 20 до 53 років (обидва включно), індекс маси тіла від 18,62 до 29,58 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла щонайменше 50,20 кг і тільки для жінок : у постменопаузі або хірургічно стерильні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Акситиніб 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Inlyta <sup>®</sup> 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності були розраховані 90% довірчі інтервали для співвідношення тест/еталон середніх геометричних значень AUC <sub>72</sub> та C <sub>max</sub> для акситинібу має бути в межах 80,00–125,00%.  Для встановлення біоеквівалентності, були розраховані 90% довірчі інтервали для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub> .  Діапазон прийнятності біоеквівалентності становить 80,00–125,00 % для 90 % довірчих інтервалів середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) фармакокінетичного



	<p>параметра <math>AUC_{0-t}</math>. Для <math>C_{max}</math> оцінювали внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації еталонного препарату.</p> <p>Коли внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації референтного препарату для <math>C_{max}</math> був меншим або дорівнював 0,30, застосовувався загальноприйнятий діапазон прийнятності 80,00%-125,00% для біоеквівалентності для <math>C_{max}</math>.</p> <p>Коли внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації еталонного препарату <math>C_{max}</math> перевищував 0,30 для <math>C_{max}</math>, діапазон прийнятності для 90% довірчого інтервалу розширювався. У цьому випадку критерії прийнятності <math>C_{max}</math> були розширені до 143,19%, що відповідає варіабельності <math>\geq 50\%</math> для контрольної форми. Ступінь розширення визначається на основі в межах, які спостерігаються в дослідженні біоеквівалентності з використанням масштабованої біоеквівалентності відповідно до <math>[U, L] = \exp [\pm k \cdot S_{wt}]</math> де <math>U</math> — верхня межа діапазону прийнятності, <math>L</math> — нижня межа діапазону прийнятності, <math>k</math> — нормативна константа, встановлена на 0,760 а <math>S_{wt}</math> — стандартне відхилення в межах логарифмічних перетворених значень <math>C_{max}</math> референтного продукту. Більше того, геометричне найменше середнє квадратичне співвідношення має лежати в межах загальноприйнятого діапазону 80,00-125,00% для <math>C_{max}</math>, якщо внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації для еталонної композиції перевищує 0,30.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека оцінювалася шляхом вимірювання основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних тестів</p> <p>Клінічне обстеження (життєво важливі показники (кров'яний тиск у положенні сидя, температура тіла, частота лучевого пульсу і частота дихання), фізичне обстеження і системне обстеження) проводилося у день надходження і перед випискою в кожен період дослідження. Клінічне дослідження перед випискою проводилося протягом 2 годин до запланованого часу виписки кожного суб'єкта в кожному періоді дослідження. Клінічне дослідження проводилося в будь-який момент проведення дослідження, якщо лікар-клінічний дослідник вважав це занеобхідним.</p> <p>Суб'єктів запитували на предмет самопочуття під час клінічного обстеження, під час реєстрації артеріального тиску в положенні сидя, частоти лучевого пульсу і під час останнього взяття зразка крові в лабораторії в кожному періоді дослідження. Запис ЕКГ проводилася через 4:00 години після введення дози в кожен період дослідження. Запис ЕКГ після введення дози здійснювалася в межах <math>\pm 30</math> хвилин від запланованого часу. Гематин надавався кожному суб'єкту протягом 1 місяця наприкінці дослідження як запобіжний захід. Температуру тіла вимірювали, а симптоми, пов'язані з COVID 19, оцінювали через 8:00, 16:00 і 24:00 години після введення дози у час вмісту в кожному періоді дослідження. Температура</p>

	тіла вимірювалася в межах $\pm 45$ хвилин від запланованого часу. Оцінка безпеки після дослідження: запис ЕКГ, гематологічні дані, профіль згортання крові та біохімічні параметри проводилися в кінці дослідження, за винятком суб'єкта №. 28, який був втрачений для подальшого спостереження.
18. Статистичні методи	<p>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації акситинібу, були розраховані такі змінні:</p> <p>Первинні змінні: <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>.</p> <p>Вторинні змінні: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>AUC_{\% \text{ Extrapolated}}</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</p> <p>Статистичні тести, такі як ANOVA, середні значення найменших квадратів для досліджуваного та еталонного складів, різниця між досліджуваним та еталонним складами та внутрішньосуб'єктна варіабельність розраховувалися для трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>. Для фармакокінетичних параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> акситинібу розраховували середні геометричні найменші квадрати досліджуваного та еталонного складів, їх співвідношення та 90% довірчий інтервал для середнього геометричного відношення найменших квадратів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі у віці від 20 до 53 років (обидва включно), індекс маси тіла від 18,62 до 29,58 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла щонайменше 50,20 кг і тільки для жінок : у постменопаузі або хірургічно стерильні.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% довірчий інтервал для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) був у межах прийнятного діапазону 69,84% - 143,19% для фармакокінетичного параметра <math>C_{\max}</math>.</li> <li>- Середнє геометричне відношення найменших квадратів (T/R) склало 118,49% для фармакокінетичного параметра <math>C_{\max}</math>, що знаходиться в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00%.</li> <li>- 90% довірчий інтервал для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) знаходився в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичного параметру <math>AUC_{0-t}</math>.</li> </ul> <p>Отже, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок про біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом.</p>
21. Результати безпеки	Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано

	<p>серйозних побічних ефектів. Жоден із ПД не мав суттєвого впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний продукт (Т) (акситиніб, 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Synthon Hispania S.L., Барселона, Іспанія) порівняно з Референтним продуктом (R) (Inlyta<sup>®</sup> (Акситиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 7 мг, Pfizer Europe MA EEIG, Бельгія) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору швидкості та ступеня абсорбції після прийому одноразової дози натщесерце, як встановлено в протоколі.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис) <u>Федоренко М.А.</u> (П.І.Б.)</p> 

ОКОВЛ 15.06.24


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>АКСИТИНІБ –ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг та 5 мг</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	<i>Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія</i> Виробництво готової лікарської форми, первинна упаковка, вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії			
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, відкрите, рандомізоване, лабораторно засліплене, подвійне, чотирьохперіодне, двопослідовне, перехресне дослідження біоеквівалентності в якому порівнювали таблетки акситинібу 7 мг з таблетками Inlyta <sup>®</sup> 7 мг (містять акситиніб) у здорових чоловіків і жінок волонтерів в умовах голодування.  Project No.: 20-VIN-0394			
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	з 25.03.2021 по 12.05.2021			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 180 суб'єктів Зареєстровані: 179 суб'єктів отримували дозу в період 1. Завершили дослідження: 167 суб'єктів. Включено до статистичного аналізу: 176 суб'єктів Включено до Фармакокінетичного та статистичного аналізу: 176.			
10. Мета та вторинні цілі	Метою цього ключового дослідження було порівняння біодоступності акситинібу в таблетках, вкритих плівковою			

клінічного випробування	оболонкою Акситиніб 7 мг (Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія) і таблеток Inlyta <sup>®</sup> 7 мг, вкритих плівковою оболонкою (Pfizer Europe MA EEIG Belgium) у здорових чоловіків та жінок-волонтерів в умовах голодування.
11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, відкрите, рандомізоване, лабораторно засліплене, подвійне, чотирьохперіодне, двопослідовне, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Основними критеріями включення здорових дорослих добровольців, які брали участь, були - вік від 18 до 55 років (обидва включно), згідно з протоколом, індекс маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) та вага не менше 50 кг. Однак, були відібрані на підставі лабораторних досліджень, анамнезу, клінічного обстеження [включаючи показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск, температура тіла, частота пульсу та частота дихання), включаючи фізикальне та системне обстеження), рентгенографія грудної клітини (проекція РА)* та записи ЕКГ під час скринінгу- здорові добровольці чоловічої статі віком від 20 до 53 років (обидва включно), індекс маси тіла від 18,62 до 29,58 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла щонайменше 50,20 кг і тільки для жінок : у постменопаузі або хірургічно стерильні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Акситиніб 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Inlyta <sup>®</sup> 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності були розраховані 90% довірчі інтервали для співвідношення тест/еталон середніх геометричних значень AUC <sub>72</sub> та C <sub>max</sub> для акситинібу має бути в межах 80,00–125,00%.  Для встановлення біоеквівалентності, були розраховані 90% довірчі інтервали для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub> .  Діапазон прийнятності біоеквівалентності становить 80,00–125,00 % для 90 % довірчих інтервалів середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) фармакокінетичного

	<p>параметра <math>AUC_{0-t}</math>. Для <math>C_{max}</math> оцінювали внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації еталонного препарату.</p> <p>Коли внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації референтного препарату для <math>C_{max}</math> був меншим або дорівнював 0,30, застосовувався загальноприйнятий діапазон прийнятності 80,00%-125,00% для біоеквівалентності для <math>C_{max}</math>.</p> <p>Коли внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації еталонного препарату <math>C_{max}</math> перевищував 0,30 для <math>C_{max}</math>, діапазон прийнятності для 90% довірчого інтервалу розширювався. У цьому випадку критерії прийнятності <math>C_{max}</math> були розширені до 143,19%, що відповідає варіабельності <math>\geq 50\%</math> для контрольної форми. Ступінь розширення визначається на основі в межах, які спостерігаються в дослідженні біоеквівалентності з використанням масштабованої біоеквівалентності відповідно до <math>[U, L] = \exp [\pm k \cdot S_{wr}]</math> де <math>U</math> — верхня межа діапазону прийнятності, <math>L</math> — нижня межа діапазону прийнятності, <math>k</math> — нормативна константа, встановлена на 0,760 а <math>S_{wr}</math> — стандартне відхилення в межах логарифмічних перетворених значень <math>C_{max}</math> референтного продукту. Більше того, геометричне найменше середнє квадратичне співвідношення має лежати в межах загальноприйнятого діапазону 80,00-125,00% для <math>C_{max}</math>, якщо внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації для еталонної композиції перевищує 0,30.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека оцінювалася шляхом вимірювання основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних тестів</p> <p>Клінічне обстеження (життєво важливі показники (кров'яний тиск у положенні сидя, температура тіла, частота лучевого пульсу і частота дихання), фізичне обстеження і системне обстеження) проводилося у день надходження і перед випискою в кожен період дослідження. Клінічне дослідження перед випискою проводилося протягом 2 годин до запланованого часу виписки кожного суб'єкта в кожному періоді дослідження. Клінічне дослідження проводилося в будь-який момент проведення дослідження, якщо лікар-клінічний дослідник вважав це занеобхідним.</p> <p>Суб'єктів запитували на предмет самопочуття під час клінічного обстеження, під час реєстрації артеріального тиску в положенні сидя, частоти лучевого пульсу і під час останнього взяття зразка крові в лабораторії в кожному періоді дослідження. Запис ЕКГ проводилася через 4:00 години після введення дози в кожен період дослідження. Запис ЕКГ після введення дози здійснювалася в межах <math>\pm 30</math> хвилин від запланованого часу. Гематин надавався кожному суб'єкту протягом 1 місяця наприкінці дослідження як запобіжний захід. Температуру тіла вимірювали, а симптоми, пов'язані з COVID 19, оцінювали через 8:00, 16:00 і 24:00 години після введення дози у час вмісту в кожному періоді дослідження. Температура</p>

	тіла вимірювалася в межах $\pm 45$ хвилин від запланованого часу. Оцінка безпеки після дослідження: запис ЕКГ, гематологічні дані, профіль згортання крові та біохімічні параметри проводилися в кінці дослідження, за винятком суб'єкта №. 28, який був втрачений для подальшого спостереження.
18. Статистичні методи	<p>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації акситинібу, були розраховані такі змінні: Первинні змінні: <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>. Вторинні змінні: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>AUC_{\% \text{ Extrapolated}}</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</p> <p>Статистичні тести, такі як ANOVA, середні значення найменших квадратів для досліджуваного та еталонного складів, різниця між досліджуваним та еталонним складами та внутрішньосуб'єктна варіабельність розраховувалися для трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>. Для фармакокінетичних параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> акситинібу розраховували середні геометричні найменші квадрати досліджуваного та еталонного складів, їх співвідношення та 90% довірчий інтервал для середнього геометричного відношення найменших квадратів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі у віці від 20 до 53 років (обидва включно), індекс маси тіла від 18,62 до 29,58 $\text{кг}/\text{м}^2$ (обидва включно) з масою тіла щонайменше 50,20 $\text{кг}$ і тільки для жінок : у постменопаузі або хірургічно стерильні.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% довірчий інтервал для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) був у межах прийняттого діапазону 69,84% - 143,19% для фармакокінетичного параметра <math>C_{\max}</math>.</li> <li>- Середнє геометричне відношення найменших квадратів (T/R) склало 118,49% для фармакокінетичного параметра <math>C_{\max}</math>, що знаходиться в межах прийняттого діапазону від 80,00 до 125,00%.</li> <li>- 90% довірчий інтервал для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) знаходився в межах прийняттого діапазону від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичного параметру <math>AUC_{0-t}</math>.</li> </ul> <p>Отже, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок про біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом.</p>
21. Результати безпеки	Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано

	<p>серйозних побічних ефектів. Жоден із ПД не мав суттєвого впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний продукт (Т) (акситиніб, 7 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Synthon Hispania S.L., Барселона, Іспанія) порівняно з Референтним продуктом (R) (Inlyta<sup>®</sup> (Акситиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 7 мг, Pfizer Europe MA EEIG, Бельгія) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору швидкості та ступеня абсорбції після прийому одноразової дози натщесерце, як встановлено в протоколі.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> (підпис) <u>Федоренко М.А.</u> (П. І. Б.)</p>