


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):	<b>ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-4</b> <b>ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-10</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</b>
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати  <b>Оскільки лікарський засіб ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-4, капсули тверді 4 мг №30 (10x3), ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-10, капсули тверді 10 мг №30 (10x3) являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.</b>  <b>У матеріалах реєстраційного досьє надаються літературні дані.</b>
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: in vitro	—
in vivo (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)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. 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)	<b>ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-4, капсули тверді 4 мг №30 (10x3)</b>		
2. Заявник	<b>Мілі Хелскере Лімітед</b>		
3. Виробник	<b>Шілпа Медікеа Лімітед</b>		
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати  <b>Проведені дослідження біоеквівалентності.</b>		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двостороннє, двоперіодне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями лікарського засобу ленватиніб капсули, 4 мг (досліджуваного ЛЗ) виробника Shilpa Medicare Limited, India у порівнянні з лікарським засобом Lenvima® (Lenvatinib) капсули, 4 мг (референтний ЛЗ) у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.  Номер дослідження: CL-204-2021		
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Розподілення	Період I	19.05.2022
		Період II	02.06.2022
	Дозування	Період I	20.05.2022
		Період II	03.06.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Гайдарабад, Індія		
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 64 Фактична: 60		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування лікарського засобу ленватиніб капсули, 4 мг (досліджуваного ЛЗ) виробника Shilpa Medicare Limited, India порівняно з лікарським засобом Lenvima®		

	<p>(Lenvatinib) капсули, 4 мг виробника Eisai Inc. Woodcliff Lake, NJ 07677, США у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.</p> <p>Вторинні цілі: моніторинг побічних реакцій та гарантія безпеки для учасників дослідження після одноразової дози лєнватинібу капсул, 4 мг, здоровими дорослими добровольцями за умов прийому натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двостороннє, двоперіодне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.
12. Основні критерії включення	<p>Учасників відібрали на основі наступних критеріїв включення:</p> <p>Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно). Учасники з індексом маси тіла від 18,5 до 24,9 кг/зріст у м<sup>2</sup> (обидва включно), учасників з масою тіла менше 45 кг не допускали до дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Lenvatinib Mesylate 4 mg Capsules</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 100,8%.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>LENVIMA® (lenvatinib) 4 mg</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 101,5%.</p>
15. Супутня терапія	Учасникам дослідження не дозволялося вживати будь-які продукти харчування, що містять кофеїн/ксантин, алкогольні напої, грейпфрут або грейпфрутовий сік за 72 години до реєстрації та до останнього забору крові після прийому дози в кожному періоді.
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчий інтервал для співвідношення середніх значень повинен були 80,00 %-125,00 % для лєнватинібу.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Фармакокінетична оцінка:</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> і AUC<sub>0-inf</sub></p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC%<sub>Extrap</sub>, K<sub>el</sub></p> <p>Оцінка безпеки:</p> <p>Показники життєво важливих функцій учасників дослідження. Кров'яний тиск, радіальна частота пульсу, температура тіла (у вушному каналі) та частота дихання були зафіксовані на момент реєстрації, перед прийомом ЛЗ (0,00 години) і на момент завершення дослідження (48,00 години) під час кожного періоду. У ході дослідження показники життєво важливих функцій: артеріальний тиск і радіальну частоту пульсу вимірювали через 3.00, 7.00, 11.00, 25.00 і 35.00 годин після прийому дози. Артеріальний тиск, радіальну частоту пульсу та температуру (у вушному каналі) вимірювали через 72 години (в амбулаторних умовах) у кожному періоді дослідження. Моніторинг самопочуття учасників дослідження проводили під час реєстрації, до введення дози ЛЗ (0.00 години), через 3.00, 7.00, 11.00, 25.00 та 35.00 годин після введення дози та на момент завершення дослідження (48.00 години), а також через 72.00 години після прийому дози ЛЗ (в амбулаторних умовах) під час кожного періоду.</p> <p>Моніторинг життєво важливих функцій та моніторинг самопочуття учасників дослідження перед введенням дози проводили протягом 2 годин до введення дози.</p>

	Моніторинг життєво важливих функцій та моніторинг самопочуття учасників дослідження після введення дози проводили з інтервалом $\pm 60$ хвилин від запланованого часу.				
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз ФК даних проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® для ОС Windows версії 9.4 (SAS® Institute Inc., США).</p> <p>Логарифмічно трансформовані фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> з рівнем значущості 5 % (альфа = 0,05) ленватинібу піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA) за допомогою процедури PROC GLM.</p> <p>Процедуру PROC GLM на програмному забезпеченні SAS® за допомогою ANOVA проводили із логарифмічно трансформованими фармакокінетичними параметрами <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> для ленватинібу.</p>				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Параметри</b>	<b>N=60</b>	<b>N=58</b> (учасники завершили два періоди дослідження)		
		<b>Середнє <math>\pm</math> SD</b>	<b>Середнє <math>\pm</math> SD</b>		
	Вік (років)	33,42 $\pm$ 5,53	33,36 $\pm$ 5,41		
	Зріст (см)	167,52	167,48		
	Вага (кг)	64,83 $\pm$ 6,53	64,73 $\pm$ 6,60		
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,07 $\pm$ 1,57	23,04 $\pm$ 1,58		
	Загалом 60 учасників узяло участь у дослідженні, при цьому 58 учасників завершили два періоди дослідження.				
20. Результати ефективності	Середнє геометричне значення досліджуваного ЛЗ (Т) і референтного ЛЗ (R), їхнє відношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат аналізу БЕ на основі логарифмічно трансформованих даних для ленватинібу наведені нижче:				
	ФК параметри	Середнє геометричне		Відношення T/R (%)	
		Досліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ		
	$C_{max}$ (нг/мл)	78,6800	74,1917	106,05	
	$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	962,6331	959,9065	100,28	
	$AUC_{0-inf}$ (год*нг/мл)	1037,9208	1037,2654	100,06	
	ФК параметри	90% довірчі інтервали	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Статистична потужність (%)	
		$C_{max}$ (нг/мл)	(98,11, 114,64)	25,22	99,86
		$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	(95,10, 105,75)	17,04	100,00
		$AUC_{0-inf}$ (год*нг/мл)	(95,04, 105,35)	16,55	100,00
21. Результати безпеки	За весь час дослідження було зареєстровано дві побічні реакції (ПР). Протягом періоду I дослідження був зареєстрований свербіж по всьому тілу (генералізований свербіж) в учасника дослідження № 16, який отримував референтний ЛЗ. Ця ПР була легкого характеру та ймовірно була пов'язана з прийомом ЛЗ. Нудота з одним епізодом блювання була зафіксована в учасника дослідження № 28, які отримував				

	<p>досліджуваний ЛЗ. Ця ПР була легкого характеру та ймовірно була пов'язана з прийомом ЛЗ. Всі ці побічні реакції минали повністю.</p> <p>Досліджуваний та референтний лікарські засоби виявилися безпечними та добре переносилися учасниками дослідження при прийомі натщесерце.</p>
22. Висновок (заключення)	90 % довірчі інтервали для фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ левватинібу капсул, 4 мг (досліджуваного ЛЗ) виробника Shilpa Medicare Limited, India у порівнянні з лікарським засобом Lenvima® (Lenvatinib) капсули, 4 мг (референтний ЛЗ) виробника Eisai Inc. Woodcliff Lake, NJ 07677, США, були в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності, отже досліджуваний ЛЗ (Т) виявився біоеквівалентним референтному ЛЗ (R) за умов прийому натще.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. 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)	<b>ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-10, капсули тверді 10 мг №30 (10x3)</b>				
2. Заявник	<b>Мілі Хелскере Лімітед</b>				
3. Виробник	<b>Шилпа Медікеа Лімітед</b>				
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати <b>Проведені дослідження біоеквівалентності.</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двостороннє, двоперіодне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще. Номер дослідження: 626/18.				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування		Період	Реєстрація	Прийом ЛЗ	Завершення
		I	26/10/2018	28/10/2018	28/10/2018
		II	08/11/2018	09/11/2018	10/11/2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Гайдарабад, Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 Фактична: 58				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити пероральну біоеквівалентність лікарського засобу Lenvatinib Mesylate 10 mg Capsules виробника Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з лікарським засобом LENVIMA® (Lenvatinib) 10 mg Capsules виробника Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ 07677, у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.  Вторинні цілі: моніторинг побічних реакцій та гарантія безпеки для учасників дослідження.				

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двостороннє, двоперіодне, одностороннє перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.																									
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні брали участь здорові дорослі добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно) з масою тіла щонайменше 50 кг; з індексом маси тіла від 18,5 до 24,9 кг/зріст у м<sup>2</sup> (обидва включно).</p> <p>Всі учасники дослідження відповідали всім критеріям включення та виключення, як описано в протоколі, були визнані придатними для участі в цьому дослідженні на основі історії хвороби та історії прийому лікарських засобів, демографічних даних (включаючи ім'я, стать, вік, масу тіла (кг), зріст (см) та ІМТ (кг/м<sup>2</sup>), перевірки життєво важливих функцій, 12-канальної ЕКГ, рентгену (в передній та задній проєкціях), фізичного обстеження, аналізу сечі на наркотичні речовини.</p>																									
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Lenvatinib Mesylate 10 mg Capsules</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 102,5%.</p>																									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>LENVIMA® (Lenvatinib) 10 mg Capsules</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 100,3%</p>																									
15. Супутня терапія	<p>Учасникам дослідження заборонили приймати безрецептурні або рецептурні лікарські засоби, модифікатори ферментів чи будь-які системні препарати протягом останніх 30 днів перед прийомом ЛЗ у періоді-I дослідження і під час дослідження (тобто після прийому ЛЗ у періоді-I до останнього відбору зразків в учасників у періоді-II дослідження). Тим не менш, повні відомості про супутні ЛЗ та взаємодію з досліджуваним ЛЗ, наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="472 1317 1489 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 1317 603 1503">К-сть учасників</th> <th data-bbox="603 1317 794 1503">Досліджуваний ЛЗ (T/R)</th> <th data-bbox="794 1317 963 1503">ПР</th> <th data-bbox="963 1317 1249 1503">Супутній ЛЗ</th> <th data-bbox="1249 1317 1489 1503">Фармакокінетична взаємодія з досліджуваним ЛЗ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 1503 603 1615">S5</td> <td data-bbox="603 1503 794 1615">T</td> <td data-bbox="794 1503 963 1615">Нудота</td> <td data-bbox="963 1503 1249 1615">Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)</td> <td data-bbox="1249 1503 1489 1615">Немає</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1615 603 1727">S38</td> <td data-bbox="603 1615 794 1727">T</td> <td data-bbox="794 1615 963 1727">Нудота</td> <td data-bbox="963 1615 1249 1727">Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)</td> <td data-bbox="1249 1615 1489 1727">Немає</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1727 603 1872">S33</td> <td data-bbox="603 1727 794 1872">T</td> <td data-bbox="794 1727 963 1872">Біль в епігастрії</td> <td data-bbox="963 1727 1249 1872">Injection Pantosec 40 mg (Pantoprazole 40 mg)</td> <td data-bbox="1249 1727 1489 1872">Немає</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1872 603 2051">S19</td> <td data-bbox="603 1872 794 2051">T</td> <td data-bbox="794 1872 963 2051">Біль в епігастрії</td> <td data-bbox="963 1872 1249 2051">Injection Buscopan 20 (Hyoscine Butyl bromide 20 mg/mL)</td> <td data-bbox="1249 1872 1489 2051">Немає</td> </tr> </tbody> </table>	К-сть учасників	Досліджуваний ЛЗ (T/R)	ПР	Супутній ЛЗ	Фармакокінетична взаємодія з досліджуваним ЛЗ	S5	T	Нудота	Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)	Немає	S38	T	Нудота	Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)	Немає	S33	T	Біль в епігастрії	Injection Pantosec 40 mg (Pantoprazole 40 mg)	Немає	S19	T	Біль в епігастрії	Injection Buscopan 20 (Hyoscine Butyl bromide 20 mg/mL)	Немає
К-сть учасників	Досліджуваний ЛЗ (T/R)	ПР	Супутній ЛЗ	Фармакокінетична взаємодія з досліджуваним ЛЗ																						
S5	T	Нудота	Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)	Немає																						
S38	T	Нудота	Injection Zofer 4 mg (Ondansetron 4 mg)	Немає																						
S33	T	Біль в епігастрії	Injection Pantosec 40 mg (Pantoprazole 40 mg)	Немає																						
S19	T	Біль в епігастрії	Injection Buscopan 20 (Hyoscine Butyl bromide 20 mg/mL)	Немає																						

	<p>T – досліджуваний ЛЗ; R – референтний ЛЗ; ПР – побічна реакція.</p> <p>У кожному такому випадку рішення про продовження участі в дослідженні або вилучення учасника з дослідження приймав дослідник/лікар.</p>																																									
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчий інтервал для співвідношення середніх значень, отриманого методом найменших квадратів, логарифмічно трансформованих значень $C_{max}$ , $AUC_{0-14day}$ та $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-inf}$ при 5% рівні значущості повинен були 80,00 %-125,00 % для ленватинібу.																																									
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Перед початком дослідження:</b> фізичне обстеження, клінічна лабораторна діагностика (загальний аналіз крові, біохімія крові та серологічний аналіз), аналіз сечі, 12-канальна ЕКГ, рентген грудної клітки (в передній та задній проекціях), скринінг сечі на наркотичні речовини, додаткові тести, скринінг на вміст алкоголю в крові та показники життєво важливих функцій.</li> <li>• <b>Під час дослідження:</b> побічні реакції, 12-канальна ЕКГ та показники життєво важливих функцій.</li> <li>• <b>Після завершення дослідження:</b> загальний аналіз крові, біохімія крові та додаткові тести.</li> </ul>																																									
18. Статистичні методи	Для ленватинібу дисперсійний аналіз проводили на основі логарифмічно трансформованих даних $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ . Увесь ANOVA (дисперсійний аналіз) проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® Studio 3.6 (Basic Edition), (SAS® Institute Inc. USA).																																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Популяція дослідження складалася з 60 здорових дорослих добровольців чоловічої статі. Середній вік учасників становив 30,7 років (діапазон 19,0 – 43,0 років), середній зріст учасників – 168,0 см (діапазон 157,0 – 181,0 см), середня вага учасників – 65,4 кг (діапазон 51,0 – 81,0 кг), а середній індекс маси тіла учасників становив 23,1 кг/м<sup>2</sup> (діапазон 19,1–24,9 кг/м<sup>2</sup>).</p> <p>Індивідуальні результати фізичних обстежень учасників, інформація про історію хвороби та хірургічні втручання, результати клінічних лабораторних аналізів, дані 12-канальної ЕКГ, рентген грудної клітки, показники життєво важливих функцій та інші параметри включення/виключення надаються у скринінгових звітах. Будь-які аномалії, виявлені під час скринінгу, вважалися клінічно незначущими з огляду на думку дослідника/лікаря й такі учасники мали право брати участь у дослідженні.</p>																																									
20. Результати ефективності	<p>Статистичний аналіз</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Досліджуваний ЛЗ (Т)</th> <th colspan="3">Референтний ЛЗ (R)</th> </tr> <tr> <th>Середнє ± SD</th> <th>CV (%)</th> <th>N</th> <th>Середнє ± SD</th> <th>CV (%)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>160,78 ± 51,737</td> <td>32,179</td> <td>57</td> <td>144,14 ± 54,695</td> <td>37,946</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год*нг/мл)</td> <td>1613,771 ± 469,159</td> <td>29,072</td> <td>57</td> <td>1468,087 ± 485,311</td> <td>33,057</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (год*нг/мл)</td> <td>1678,507 ± 480,538</td> <td>28,629</td> <td>57</td> <td>1532,729 ± 497,560</td> <td>32,462</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}^*</math> (год)</td> <td>2,50 (1,00 – 4,50)</td> <td>43,35</td> <td>57</td> <td>2,50 (1,00 – 4,50)</td> <td>37,49</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Досліджуваний ЛЗ (Т)			Референтний ЛЗ (R)			Середнє ± SD	CV (%)	N	Середнє ± SD	CV (%)	N	$C_{max}$ (нг/мл)	160,78 ± 51,737	32,179	57	144,14 ± 54,695	37,946	57	$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	1613,771 ± 469,159	29,072	57	1468,087 ± 485,311	33,057	57	$AUC_{0-inf}$ (год*нг/мл)	1678,507 ± 480,538	28,629	57	1532,729 ± 497,560	32,462	57	$t_{max}^*$ (год)	2,50 (1,00 – 4,50)	43,35	57	2,50 (1,00 – 4,50)	37,49	57
Параметри	Досліджуваний ЛЗ (Т)			Референтний ЛЗ (R)																																						
	Середнє ± SD	CV (%)	N	Середнє ± SD	CV (%)	N																																				
$C_{max}$ (нг/мл)	160,78 ± 51,737	32,179	57	144,14 ± 54,695	37,946	57																																				
$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	1613,771 ± 469,159	29,072	57	1468,087 ± 485,311	33,057	57																																				
$AUC_{0-inf}$ (год*нг/мл)	1678,507 ± 480,538	28,629	57	1532,729 ± 497,560	32,462	57																																				
$t_{max}^*$ (год)	2,50 (1,00 – 4,50)	43,35	57	2,50 (1,00 – 4,50)	37,49	57																																				

$t_{1/2}$ (год)	18,52 ± 4,76	25,69	57	18,64 ± 4,53	24,32	57
$k_{el}$ (год <sup>-1</sup> )	0,0402 ± 0,0117	29,0339	57	0,0401 ± 0,0128	31,8251	57
$k_{el\_lower}$ (год)	28,82 ± 9,02	31,30	57	28,74 ± 9,13	31,78	57
$k_{el\_upper}$ (год)	69,10 ± 7,96	11,53	57	67,66 ± 10,07	14,88	57
Екстраполяції вані AUC (%)	3,964 ± 1,830	46,177	57	4,463 ± 2,091	46,848	57

\*значення  $t_{max}$  представлено як медіана (діапазон)

Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, досліджуваного ЛЗ (Т) і референтного ЛЗ (R), їхнє відношення (Т/R) %, внутрішньосуб'єктна варіабельність та 90% довірчі інтервали співвідношення середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, (Т/R) наведені в наступній зведеній таблиці:

Параметри	Середнє значення, отримане методом найменших квадратів		90% довірчі інтервали		Відношення Т/R (%)	Статистична потужність (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)
	Досліджуваний ЛЗ (Т)	Референтний ЛЗ (R)	Низькі (%)	Високі (%)			
$Ln C_{max}$ (нг/мл)	152,1837	133,2841	104,82	124,37	114,18	99,5	27,8
$Ln AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	1547,0247	1389,1587	106,03	116,97	111,36	100,0	15,7
$Ln AUC_{0-inf}$ (год*нг/мл)	1611,2305	1454,4924	105,68	116,12	110,78	100,0	15,1

$Ln$  – логарифмічно трансформовані.

#### 21. Результати безпеки


Всього було повідомлено про п'ятнадцять (15) (05 ПР неспецифічної інверсії зубця Т, 02 ПР синусової брадикардії, 02 ПР нудоти, 02 ПР блювання, 01 ПР болю в епігастрії, 01 ПР болю в животі, 01 ПР збільшення загальної кількості лейкоцитів і 01 ПР зменшення кількості лімфоцитів) побічних реакцій у десятих (10) учасників дослідження під час дослідження та під час оцінки безпеки після дослідження.

З них учасник дослідження S5 повідомив про дві (02) ПР – обидва рази – блювання та нудота; учасник дослідження S33 повідомив про дві (02) ПР – обидва рази – блювота та біль в епігастрії; учасник дослідження S38 повідомив про одну ПР – нудоту; про одну (01) ПР – синусову брадикардію – повідомив учасник дослідження S43 та ще про одну (01) ПР – синусову брадикардію – повідомив учасник дослідження S45 протягом періоду-I дослідження.

Про одну (01) ПР неспецифічної інверсії зубця Т повідомив учасник дослідження S1; про одну (01) ПР – біль у животі повідомив учасник дослідження S19; про одну (01) ПР неспецифічної інверсії зубця Т повідомив учасник дослідження S20; про одну (01) ПР неспецифічної

	<p>інверсії зубця Т повідомив учасник дослідження S22; про одну (01) ПР неспецифічної інверсії зубця Т повідомив учасник дослідження S31 та про одну (01) ПР неспецифічної інверсії зубця Т повідомив учасник дослідження S45 протягом періоду-II дослідження.</p> <p>Під час оцінки безпеки в період після завершення дослідження учасник дослідження S38 повідомив про дві (02) ПР – обидва рази – збільшення загальної кількості лейкоцитів і зниження кількості лімфоцитів.</p> <p>Із цих побічних реакцій п'ять (05) ПР – неспецифічна інверсія зубця Т, дві (02) ПР – синусова брадикардія, дві (02) ПР – блювання та одна (01) ПР – зниження кількості лімфоцитів були ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ і мали легкий характер. Дві (02) ПР – нудота, одна (01) ПР – біль в епігастрії та одна (01) ПР – біль у животі були ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ і мали помірний характер. Одна (01) ПР – збільшення загальної кількості лейкоцитів мало ймовірно була пов'язана з досліджуваним ЛЗ і мала легкий характер. Усі ці побічні реакції минули, за винятком однієї (01) ПР – підвищення загальної кількості лейкоцитів та однієї (01) ПР – зниження кількості лімфоцитів. Учасник, у якого зареєстрували ці ПР, не з'явився для повторного забору зразків після завершення дослідження з невідомої причини, тому його вважають таким, що був втрачений для подальшого спостереження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На основі отриманих результатів зроблено висновок, що <b>досліджуваний лікарський засіб (Т) Lenvatinib Mesylate 10 mg Capsules</b> виробника Shilpa Medicare Limited, India є біоеквівалентним <b>референтному лікарському засобу (R) LENVIMA® (Lenvatinib) 10 mg Capsules</b> виробника Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ 07677 у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. Б.)