

Annexure 29

to the Procedure of the expert examination of the registration materials for medicines submitted for the state registration (re-registration), as well as to the Procedure of the expert examination of the materials on making changes to the registration materials within the Registration Certificate's validity term (paragraph 4 of section IV)

REPORT
on the Pre-Clinical studies

1. Name of the medicinal product (Registration Certificate number, if available):	AXITINIB ACCORD Film-coated tablets 1 mg, 5 mg
1) type of medicinal product for which the registration was received or is planned	Generic
2) studies conducted	<input type="checkbox"/> Yes No <input checked="" type="checkbox"/>
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Not applicable
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and their validation reports	Not applicable
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) elimination	
6) pharmacokinetic interactions (preclinical ones)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	Not applicable
2) repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity: in vitro	
in vivo (including additional toxicokinetic evaluation)	
4) carcinogenicity: long-term study	Not applicable
short-term study or medium duration study	
additional studies	
5) reproductive toxicity and	

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ


 Марія ЦИГАНКОВА

developmental toxicity in the offspring: effects on fertility and early embryonic development	Not applicable
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies with drug administered to offspring (juvenile animals) and/or evaluating the late effects	
6) local tolerance	Not applicable
7) additional toxicity studies: antigenicity (antibody formation)	Not applicable
Immunotoxicity	
mechanism of action studies	
drug dependence	
metabolites toxicity	
impurities toxicity	
other	
5. Conclusion on the preclinical studies	Not applicable
Applicant (Marketing Authorization Holder)	45487593X Digitally signed by MARC COMAS 45487593X.MARC.COMAS (R: B65112930) (R: B65112930) (R: B65112930) Date: 2025.09.15 12:50:58 +02'00'
	_____ (signature)
	Marc Comas, Director of Accord Healthcare S.L.U. _____ (Full name)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

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):	АКСИТИНІБ АККОРД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, по 5 мг.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
2) проведені дослідження:	<input type="checkbox"/> Так Ні <input checked="" type="checkbox"/>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	

МДБ / Циганкова Марія / 29.10.2025 р.

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

М.В. Циганова Марія
29.10.25

Annexure 30

to the Procedure of the expert examination of the registration materials for medicines submitted for the state registration (re-registration), as well as to the Procedure of the expert examination of the materials on making changes to the registration materials within the Registration Certificate's validity term (paragraph 4 of section IV)

REPORT
on the clinical studies

1. Name of the medicinal product (Registration Certificate number, if available)	AXITINIB ACCORD Film-coated tablets 1 mg & 5 mg.
2. The Applicant	Accord Healthcare S.L.U., Spain
3. The Manufacturer	<p>Batch Release: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera, Poland</p> <p>Manufacturer of the finished product, assembly (packaging), quality control testing: Shilpa Medicare Limited, India</p> <p>Secondary packaging, quality control testing: Accord Healthcare Single Member S.A., Greece</p> <p>Quality control testing (Physico-chemical): Selvita Services Sp. z o.o., Poland</p> <p>Quality control testing (microbiological): Pozlab Sp. z o.o., Poland</p>
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if "no" please justify
1) type of medicinal product for which the registration was received or is planned	Generic
5. Full name of the clinical trial, code number of the clinical trial	An open label, balanced, randomized, two treatment, two sequence, four-period, single dose, full replicate crossover oral bioequivalence study of Axitinib Tablets 5 mg of Shilpa Medicare Limited, India comparing with that of Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib of Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, Belgien., in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.., Study No. 054-21; Version No.: 02; Date: 27 Jul 2021
6. Clinical trial phase	Bioequivalence Study
7. Period of the clinical trial conducted	Study Start Date: 31 Aug 2021 Study completion date: 23 Sep 2021

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ


 Марія ЦИГАНКОВА

8. Countries where the clinical trial was conducted	INDIA.
9. Number of the subjects involved	Planned: 63 Actual: 52
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Purpose: To assess the bioequivalence of Axitinib Tablets 5 mg of Shilpa Medicare Limited, India comparing with that of Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib of Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine17, 1050 Brussel, Belgien., in healthy, adult, human subjects under fasting conditions Secondary objectives: To monitor the safety and tolerability of the subjects.
11. Clinical trial design	This was an open label, balanced, randomized, two treatment, two sequence, four-period, single dose, full replicate crossover oral bioequivalence study in healthy, adult, human subjects under fasting conditions
12. Basic inclusion criteria	Subjects were selected based on the following inclusion criteria: Healthy, adult, human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.50 and 30.00 Kg/m ² (both inclusive), were able to understand and comply with the study procedures and having given their written informed consent were checked in for the study. They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal laboratory value findings during screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluations, 12-lead ECG and chest X-ray (posterior-anterior view) recordings. Urine test for drugs of abuse and urine alcohol test were done during check-in of each period. Note: As COVID-19 prevails during the execution of the study, Coronavirus Disease (COVID- 19) Symptoms was performed during screening, check-in, checkout of each period, post study investigations and ambulatory blood sample collection as per the Safety manual-COVID-19
13. Investigational medicinal product, method of administration, potency	Axitinib Tablets 5 mg Method of admin. – oral route
14. Reference medicinal product, dosage, method of administration, potency	Inlyta® 5 mg Filmtabletten Method of admin. – oral route
15. Concomitant therapy	As per the protocol, the subjects were instructed not to take any prescription drugs or over the counter drugs (OTC) (e.g.: Cold preparations, antacid preparations, vitamins and natural products used for therapeutic benefits) 14 days before the check-in of period-01 other than investigational products. The subject numbers 01, 14, 15, 18, 23, 27, 30, 34 and 43 were administered concomitant medication to treat their adverse event.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

16. Criteria for the effectiveness evaluation	<p>Based on the statistical analysis, the test product will be concluded bioequivalent to the reference product if primary pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} satisfy below mentioned criterion for Axitinib:</p> <p>For AUC_{0-t}: 90% confidence intervals for the difference of means of Ln-transformed AUC_{0-t} should fall within 80.00-125.00%.</p> <p>For C_{max}: 90% confidence intervals for the difference of means of Ln-transformed C_{max} Should Fall within 80.00-125.00%, if within-subject variability for C_{max} of the Reference product in the study is $\leq 30\%$</p>
17. Criteria for the safety evaluation	<p>Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examination, vital signs assessment, 12-lead electrocardiogram (ECG), chest X-ray (within the last 6 months) (posterior-anterior view) recording, clinical laboratory parameters [e.g. biochemistry, hematology, urine analysis and immunology]. Urine scan for drugs of abuse and urine alcohol tests were done during check-in of each period.</p> <p>Vital sign measurement was done at check-in, pre-dose, 2.0, 5.0, 10.0 hours post dose and checkout in each period. The subjects were questioned for well-being and COVID-19 disease symptoms during recording of vital signs in each period.</p> <p>Subjects were questioned for COVID-19 disease symptoms (fever, cold, body pains, lethargy, dry cough, sore throat, nasal congestion, runny nose etc.) during ambulatory blood sample collection.</p>
18. Statistical methods	<p>The In-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} were analyzed using a PROC GLM effect ANOVA model with the main effect of treatment, period, sequence and subjects nested within sequence as fixed effects Two one-sided tests were used to test for bioequivalence of each of these parameters. ANOVA, 90% confidence interval using two one-sided tests for bioequivalence, power and ratio analysis were performed on In-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} for Axitinib. The within-subject standard deviation of the reference product (S_{WR}) was calculated for the In-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} for scaled average bioequivalence. The Intra subject coefficient of variation was calculated for the In-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} for average bioequivalence.</p>
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Demographic characteristics remained consistent between the enrolled and completer groups. Participants had a mean age of 35 years (SD ± 5), mean height of 168 cm (SD ± 6), mean weight of approximately 67-68 kg (SD $\pm 8.4-8.6$), and mean BMI of approximately 23.8-23.9 kg/m² (SD ± 2.4). These values indicate a relatively homogeneous population of middle-aged adults with normal body weight.</p>
20. Effectiveness results	<p>The 90% confidence intervals for main pharmacokinetic parameters of AUC_{0-t} and C_{max} are within the established acceptance criteria.</p>

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

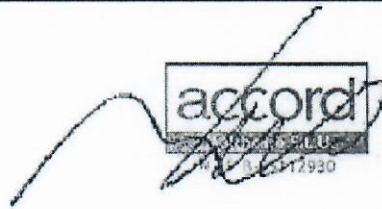
21. Safety results	<p>The clinical portion of the study was completed with twenty-one (21) AEs in fifteen (15) subjects (subject numbers 01, 07, 14, 15, 18, 23, 26, 27, 30, 34, 36, 43, 47, 50 and 60). The reported AEs were T-inversions in V1-V2, Nausea, Vomiting, T-inversions in V1-V4, T-inversions in lead II, III, avF, T-wave inversions in leads V1-V5, T-wave inversions in V1-V6, Sinus tachycardia, T-wave inversions in V2-V6, Diarrhoea, Itching (Pruritus), T-inversions in II, III, avF, T-wave inversions and Epigastric pain (Abdominal pain upper).</p> <p>Out of the twenty-one (21) AEs, nine (09) AEs were occurred following administration of the test product and twelve (12) AEs were occurred following administration of the reference product.</p> <p>No deaths or serious adverse events were reported during the conduct of the study.</p> <p>Overall the study, Axitinib Tablets 5 mg of Shilpa Medicare Limited, India was well tolerated as a single oral dose when administered under fasting conditions.</p>
22. Findings (conclusion)	<p>Based on the results obtained in this study, Test product [Axitinib Tablets 5 mg of Shilpa Medicare Limited, India] was bioequivalent to the Reference product [Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib of Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, Belgien] in healthy adult human subjects under fasting conditions.</p>

Applicant
(Marketing
Authorization
Holder)

(signature)

Marc Comas, Director

(Full name)



The image shows a handwritten signature in blue ink over a rectangular stamp. The stamp contains the word "accord" in a stylized font, with "PHARMACEUTICALS" written in smaller letters below it. At the bottom of the stamp, the number "12930" is visible.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Марія ЦИГАНКОВА

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)	АКСИТИНІБ АККОРД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, по 5 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	Відповідальний за випуск серії: Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, Польща Виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості: Шилпа Медікеа Лімітед, Індія Вторинне пакування, контроль якості: Аккорд Хелскеа Сінгл Мембер С.А., Греція Контроль якості (фізико-хімічний): Селвіта Сервісез Сп. з о.о., Польща Контроль якості (мікробіологічний): Позлаб Сп. з о.о., Польща
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо «ні», будь ласка, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоетапне, двопослідовне, з чотирьох періодів, одноразове введення, повне перехресне дослідження біоеквівалентності для таблеток Акситиніб по 5 мг виробництва Шилпа Медікеа Лімітед, Індія, у порівнянні з препаратом Інліта® по 5 мг (таблетки в плівковій оболонці Акситиніб) виробництва Пфайзер Європ МА ЕЕІG, Бульвар де ла Плен, 17, 1050 Брюссель, Бельгія, проведене за участю здорових дорослих добровольців в умовах натще. Дослідження №: 054-21. Версія №: 02; Дата: 27 липня 2021 р.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 31 серпня 2021 р. Дата завершення: 23 вересня 2021 р.

М.В. / Шилпа Медікеа Маріс

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 63 Фактично: 52
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Оцінити біоеквівалентність таблеток Акситиніб по 5 мг виробництва Шилпа Медікеа Лімітед, Індія, порівняно з біоеквівалентністю таблеток Інліта® по 5 мг Акситиніб, таблетки в плівковій оболонці виробництва Пфайзер Європ МА ББІГ, Бульвар де ла Плен, 17, 1050 Брюссель, Бельгія, у здорових дорослих добровольців в умовах натще. Додаткові цілі: Моніторинг безпеки та переносимості препарату учасниками дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоетапне, двопослідовне, з чотирьох періодів, одноразове введення, повне перехресне дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні у здорових дорослих добровольців у стані натще.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти були відібрані на основі таких критеріїв включення: Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м ² (обидва включно), здатні розуміти та дотримуватися процедур дослідження, які надали письмову інформовану згоду, були зареєстровані для участі в дослідженні. Вони не мали жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних показників під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних досліджень, 12-канального ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (задня-передня проекція). Під час реєстрації кожного періоду проводилися аналізи сечі на наявність наркотичних речовин та алкоголю. Примітка: Оскільки під час проведення дослідження поширюється COVID-19, під час скринінгу, реєстрації, виписки кожного періоду, досліджень після дослідження та амбулаторного забору зразків крові було проведено обстеження на симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19) відповідно до посібника з безпеки COVID-19.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Акситиніб Таблетки по 5 мг Спосіб застосування – перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інліта® по 5 мг таблетки у плівковій оболонці Спосіб застосування – перорально
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу, суб'єктам було наказано не приймати жодних рецептурних або безрецептурних ліків (наприклад, препарати від застуди, антацидні препарати, вітаміни та натуральні продукти, що використовуються для терапевтичних цілей) протягом 14 днів до перевірки в періоді 01, крім досліджуваних препаратів. Суб'єктам № 01, 14, 15, 18, 23, 27, 30, 34 та 43 було призначено супутнє лікування для усунення побічних ефектів.

МДБ-1 Циганова Марія

16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі статистичного аналізу тестований препарат буде визнаний біоеквівалентним референтному препарату, якщо первинні фармакокінетичні параметри C_{max} і AUC_{0-t} відповідають нижчезазначеним критеріям для Ацитинібу:</p> <p>Для AUC_{0-t}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх значень L_n-трансформованого AUC_{0-t} повинні знаходитися в межах 80,00-125,00%. Для C_{max}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх значень L_n-трансформованого C_{max} повинні знаходитися в межах 80,00-125,00%, якщо внутрішньосуб'єктна варіабельність для C_{max} референтного препарату в дослідженні становить $\leq 30\%$.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася з моменту скринінгу до кінця дослідження. Вона оцінювалася за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєвих показників, 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (протягом останніх 6 місяців) (задня-передня проекція), клінічних лабораторних показників [наприклад, біохімія, гематологія, аналіз сечі та імунологія]. Під час реєстрації в кожному періоді проводилося сканування сечі на наявність наркотичних речовин та тести на алкоголь у сечі.</p> <p>Вимірювання життєвих показників проводилося під час реєстрації, перед введенням дози, через 2,0, 5,0, 10,0 годин після введення дози та під час виписки в кожному періоді. Під час реєстрації життєвих показників у кожному періоді учасників опитували щодо самопочуття та симптомів захворювання на COVID-19.</p> <p>Під час амбулаторного забору зразків крові учасників опитували щодо симптомів захворювання COVID-19 (лихоманка, застуда, болі в тілі, млявість, сухий кашель, біль у горлі, закладеність носа, нежить тощо).</p>
18. Статистичні методи	<p>Перетворені фармакокінетичні параметри C_{max} та AUC_{0-t} були проаналізовані за допомогою моделі PROC GLM ефект ANOVA з основним ефектом лікування, періоду, послідовності та суб'єктів, вкладених у послідовність, як фіксовані ефекти. Для перевірки біоеквівалентності кожного з цих параметрів було використано два односторонні тести. ANOVA, 90% довірчий інтервал з використанням двох односторонніх тестів на біоеквівалентність, аналіз потужності та співвідношення були виконані для перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для Ацитинібу. Внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення референтного препарату (S_{WR}) було розраховано для перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} для масштабованої середньої біоеквівалентності. Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації був розрахований для параметрів фармакокінетики C_{max} і AUC_{0-t}, перетворених у натуральний логарифм для середньої біоеквівалентності.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики залишалися однаковими між групами, що брали участь у дослідженні, та групами, що завершили дослідження. Середній вік учасників становив 35 років (стандартне відхилення ± 5), середній зріст 168 см (стандартне відхилення ± 6), середня вага приблизно 67-68 кг (стандартне відхилення $\pm 8,4-8,6$) та середній ІМТ приблизно 23,8-23,9 kg/m^2 (стандартне відхилення $\pm 2,4$). Ці значення вказують на відносно однорідну популяцію дорослих середнього віку з нормальною масою тіла.</p>
20. Результати ефективності	<p>90% довірчі інтервали для основних фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} та C_{max} знаходяться в межах встановлених критеріїв прийнятності.</p>
21. Результати безпеки	<p>Клінічна частина дослідження була завершена з двадцятьма одним (21) побічним ефектом у п'ятнадцяти (15) суб'єктів (номери суб'єктів 01, 07, 14, 15, 18, 23, 26, 27, 30, 34, 36, 43, 47, 50 та 60). Зареєстровані побічні ефекти</p>

МФ / Циганова Марія /

	<p>були інверсією Т-хвилі в V1-V2, нудотою, блювотою, інверсією Т-хвилі в V1-V4, інверсією Т-хвилі в відведеннях II, III, avF, інверсією Т-хвилі в відведеннях V1-V5, інверсією Т-хвилі в V1-V6, синусовою тахікардією, інверсією Т-хвилі в V2-V6, діареєю, свербіжем (пруритус), інверсії Т у II, III, avF, інверсії Т-хвилі та епігастральним болем (болем у верхній частині живота).</p> <p>З двадцяти одного (21) побічного ефекту дев'ять (09) побічних ефектів виникли після введення досліджуваного препарату, а дванадцять (12) побічних ефектів виникли після введення референтного препарату.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зареєстровано жодних смертей або серйозних побічних ефектів.</p> <p>В цілому, таблетки Акситиніб по 5 мг від Шілпа Медікеа Лімітед, Індія, добре переносилися при одноразовому пероральному прийомі в умовах натще.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, досліджуваний лікарський засіб [Акситиніб, таблетки по 5 мг від Шілпа Медікеа Лімітед, Індія] біоеквівалентний референтному лікарському засобу [Інліта® по 5 мг таблетки в плівковій оболонці Акситиніб від Пфайзер Європ МА ЕЕІГ, Бульвар де ла Плен, 17, 1050 Брюссель, Бельгія] у здорових дорослих добровольців в умовах натще.</p>

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Марк Комас, Директор _____

(Повне ім'я)

/Печатка Аккорд Хелскеа С.Л.У., підпис/

М.В. / Миганова Марія /