

2 ЛИСТ ПОДПИСЕЙ

Протокол: [REDACTED]	Версия [REDACTED] от [REDACTED] г.
Название исследования:	Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) при однократном приеме у здоровых добровольцев
Исследовательский центр: ООО « [REDACTED] » [REDACTED]	
	_____ /подпись/ М.П. _____ « ____ » [REDACTED] 2024 г.
ГЛАВНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: <i>Я прочел настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования. Исследование было проведено в соответствии со стандартными операционными процедурами исследовательского центра.</i>	
[REDACTED]	
	_____ /подпись/ М.П. _____ « ____ » [REDACTED] 2024 г.
Биоаналитическая лаборатория: ООО « [REDACTED] » [REDACTED]	
	_____ /подпись/ М.П. _____ « ____ » января 2024 г.
Статистическая обработка и подготовка отчета: ИП Васильев С.В., профессор	_____ /подпись/ М.П. _____
	[REDACTED]
	_____ /подпись/ М.П. _____ « ____ » [REDACTED] 2024 г.
Представитель Спонсора: [REDACTED]	_____ /подпись/ М.П. _____ « ____ » [REDACTED] 2024 г.



3 СИНОПСИС (КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата: Пазопаниб			Том:
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид			Страница:
Название исследования	Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новartis Фарма АГ, Швейцария) при однократном приеме у здоровых добровольцев		
Протокол	[REDACTED]	Версия: [REDACTED] от [REDACTED] г.	
Главный исследователь	[REDACTED]		
Со-исследователи	[REDACTED]		
Центры исследования	<p>Исследовательский центр: [REDACTED].</p> <p>Клинико-диагностическая лаборатория: [REDACTED].</p> <p>Биоаналитическая лаборатория: [REDACTED].</p> <p>Статистическая обработка и подготовка отчета: профессор Васильев Сергей Васильевич, +7 (903) 552-43-67.</p>		
Даты проведения: 1) клинической части исследования:	19.06.23-15.08.23		

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье		(Поле используется только национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: Пазопаниб	Том:		
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид	Страница:		
в т.ч.:	Группа 1	Группа 2	
➤ скрининг	19.06.23-22.06.23	19.06.23-23.06.23	
➤ период I	26.06.23-29.06.23	28.06.23-01.07.23	
➤ период II	10.07.23-13.07.23	12.07.23-15.07.23	
➤ период III	24.07.23-27.07.23	26.07.23-29.07.23	
➤ период IV	07.08.23-10.08.23	09.08.23-12.08.23	
➤ завершение	23.07.23-11.08.23	25.07.23-15.08.23	
2) биоаналитической части исследования:	17.04.23 – 16.01.24		
➤ валидация	17.04.23 – 24.07.23		
➤ анализ образцов	18.08.23 – 16.01.24		
3) статистической обработки:	25.12.23 – [REDACTED]		
Цель исследования	Исследование сравнительной фармакокинетики, проводимое для доказательства эквивалентной биодоступности лекарственного препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия) в сравнении с препаратом Вотриент таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) после однократного приема		
Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное открытое сравнительное с репликативным дизайном (четырёхпериодное перекрестное в двух последовательностях) исследование биоэквивалентности с приемом здоровыми добровольцами мужского пола однократной дозы пазопаниба натошак		
Периоды отмывки	три периода по 14 суток		
Субъекты исследования	здоровые добровольцы мужского пола		
	Общее количество подвергшихся скринингу	60 человек	
	Количество включенных субъектов:	56 добровольцев (без дублеров).	
	- их пол:	мужчины	
	- возраст:	19-44 лет	
Количество выбывших	3 добровольца (отзыв информированного согласия перед периодом III)		
Количество субъектов, полностью выполнивших	53		

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО «[REDACTED]»	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата: Пазопаниб			Том:
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид			Страница:
	протокол		
	Популяция для оценки концентраций активного вещества	56	
	Популяция для оценки фармакокинетики	56	
	Количество субъектов, включенных в статистический анализ	56 (биоэквивалентность) 56 (безопасность)	
	Этническая принадлежность	европеоидная – 56 чел.	
Исследуемый препарат	Название препарата:	Пазопаниб	
	Действующее вещество:	пазопаниба гидрохлорид	
	Форма выпуска и дозировка:	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	
	Исследуемая доза:	400 мг (1 таблетка)	
	Производитель:	ООО «[REDACTED]» (Россия)	
	Номер серии:	[REDACTED]	
	Дата производства:	[REDACTED]	
	Дата истечения срока годности:	[REDACTED]	
Обоснование выбора исследуемого препарата	<p>Исследуемый лекарственный препарат, использованный в настоящем исследовании биоэквивалентности, не будет отличаться (по составу, технологии производства, производственному оборудованию) от лекарственного препарата, который поступит на фармацевтический рынок ЕАЭС.</p> <p>Для данной лекарственной формы выполняются следующие правила (в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС и другими актами, входящими в право ЕАЭС, в сфере обращения лекарственных средств):</p> <ul style="list-style-type: none"> - производство использованных серий лекарственного препарата обеспечивает высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе; - описание свойств и составление спецификации на такие 		

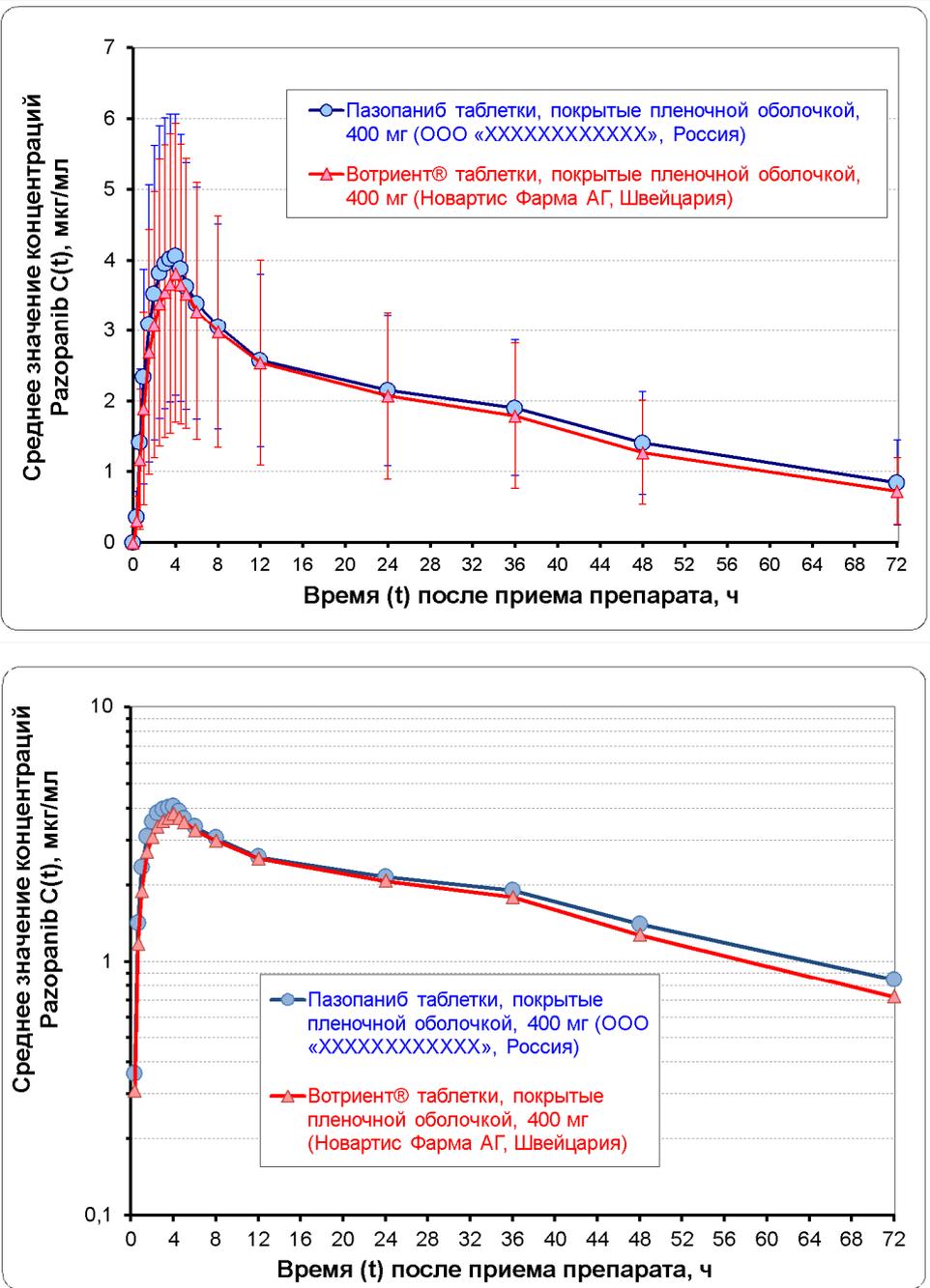
Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата: Пазопаниб			Том:
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид			Страница:
	<p>критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, осуществлялось, используя исследованную серию, т.е. серию, изученную в клинических исследованиях, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;</p> <ul style="list-style-type: none"> - образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, будут сравниваться с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; они будут должны иметь сопоставимые профили растворения <i>in vitro</i> в подходящих условиях ТСКР (согласно приложению № 5 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85). 		
Препарат сравнения	Торговое наименование:	Вотриент®	
	Действующее вещество:	пазопаниба гидрохлорид	
	Форма выпуска и дозировка:	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	
	Исследуемая доза:	400 мг (1 таблетка)	
	Производитель:	Новартис Фарма АГ, Швейцария	
	Серия:	[REDACTED]	
	Дата производства:	[REDACTED]	
	Дата истечения срока годности:	[REDACTED]	
Обоснование выбора референтного препарата	<ul style="list-style-type: none"> - Вотриент® – препарат пазопаниба, зарегистрированный на территории РФ; - препарат Вотриент® широко представлен на рынке, по нему имеется обширная доказательная база; за время использования получено достаточно данных, касающихся токсичности, фармакокинетики, специфичности, эффективности, безопасности; - использовали лекарственная форма референтного препарата «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», в которой он был впервые зарегистрирован и которая была использована в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности; - сравниваемые препараты содержат действующие вещества в равном количестве, вспомогательные вещества, входящие в 		

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье		(Поле используется только национальными уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата: Пазопаниб	Том:			
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид	Страница:			
	<p>состав, широко применяются для данной лекарственной формы и не должны повлиять на параметры фармакокинетики;</p> <ul style="list-style-type: none"> - использование дозировки 400 мг (1 таблетка) не противоречит инструкции по медицинскому применению препарата Вотриент® и позволит при минимальном риске для добровольцев оценить параметры фармакокинетики активного вещества. 			
Способ применения препаратов	В каждый период исследования фармакокинетики 1 таблетку исследуемого препарата или 1 таблетку препарата сравнения (400 мг пазопаниба) добровольцы принимали натощак внутрь, запивая 200 мл кипяченной или негазированной бутилированной воды, однократно для каждого из сравниваемых препаратов. Периоды отмывки между приемами ЛП – три по 14 дней.			
Периоды приема лекарственных препаратов и наблюдения концентраций	Группы госпитализации:	1	2	
	период I:	26.06.23-29.06.23	28.06.23-01.07.23	
	период II:	10.07.23-13.07.23	12.07.23-15.07.23	
	период III:	24.07.23-27.07.23	26.07.23-29.07.23	
	период IV:	07.08.23-10.08.23	09.08.23-12.08.23	
Сбор образцов крови для анализа	У 56 добровольцев в течение четырех периодов исследования всего было отобрано 4142 образца крови. Время отбора образцов: до приема препарата (0 ч) и через 0,334 ч (20 мин), 0,667 ч (40 мин), 1 ч, 1,5 ч (1 ч 30 мин), 2 ч, 2,5 ч (2 ч 30 мин), 3 ч, 3,5 ч (3 ч 30 мин), 4 ч, 4,5 ч (4 ч 30 мин), 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата. Всего для анализа в биоаналитическую лабораторию было передано 4142 криопробирок с замороженной плазмой крови, проанализировано – 4142 криопробирки с замороженной плазмой (в том числе: 4028 шт. от 53 добровольца, завершившего исследование по протоколу, + 114 шт. от добровольцев № 28, 32, 44 за периоды I-II)			
Описание биоаналитической методики	<p>Протокол предусматривал необходимость количественного определения в плазме крови добровольцев одного активного вещества – пазопаниба. Определение концентраций пазопаниба в плазме крови добровольцев проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Внутренний стандарт – тенофовира дизопроксил. Нижний предел количественного определения – 0,02 нг/мл. Линейный диапазон – 0,02-10,00 нг/мл.</p> <p>Параметры детектирования (Q1 / Q3 массы, а.е.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 438,2 -> 357,1 (пазопаниб – при количественном определении), - 438,2 -> 342,1 (пазопаниб – при подтверждении специфичности метода), 			

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

<p>Наименование спонсора (компании): ООО «[REDACTED]»</p>	<p>Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье</p>	<p>(Поле используется только национальными уполномоченными органами)</p>
<p>Наименование готового препарата: Пазопаниб</p>	<p>Том:</p>	
<p>Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид</p>	<p>Страница:</p>	
	<p>- 520,2 -> 270,1 (тенофовира дизопроксил).</p> <p>Получены следующие усредненные фармакокинетические профили пазопаниба:</p>  <p>Среднее значение концентраций Pazopanib C(t), мкг/мл</p> <p>Время (t) после приема препарата, ч</p> <p>Среднее значение концентраций Pazopanib C(t), мкг/мл</p> <p>Время (t) после приема препарата, ч</p>	
<p>Фармакокинетический анализ</p>	<p>Для каждого добровольца были рассчитаны следующие параметры фармакокинетики пазопаниба: площади под фармакокинетическими</p>	

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: Пазопаниб	Том:	
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид	Страница:	
	<p>кривыми «плазменная концентрация-время» ($AUC_{(0-72)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$); максимальная концентрация (C_{max}); время достижения максимальной концентрации (t_{max}); период полувыведения ($t_{1/2}$); остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время» ($AUC_{(t-\infty)}$); среднее время удержания (MRT); константа скорости терминальной элиминации (k_{el}); общий клиренс (CL); стационарный объем распределения (V_d); показатели относительной биодоступности $f'' = (C_{max})_T / (C_{max})_R$ и относительной степени всасывания $f' = (AUC_{(0-72)})_T / (AUC_{(0-72)})_R$.</p> <p>Полученные в периоды I-II от трех досрочно исключенных добровольцев пробы крови позволили рассчитать параметры $AUC_{(0-72)}$, C_{max} за эти периоды и иметь данные как по исследуемому препарату, так и по препарату сравнения.</p> <p>Для расчета фармакокинетических параметров применяли специализированную программу <i>PK Solution 2.0</i>.</p>	
Статистический анализ данных	<p>Основные параметры фармакокинетики $AUC_{(0-72)}$, C_{max} были логарифмически преобразованы (для всех параметров применялся натуральный логарифм). Логарифмически преобразованные параметры использовали при дисперсионном анализе (<i>ANOVA</i>), с помощью которого были оценены значения остаточной (внутрииндивидуальной) вариации основных параметров фармакокинетики $AUC_{(0-72)}$, C_{max}. В качестве статистической модели дисперсионного анализа была принята общая линейная модель (<i>GLM</i>), включающая следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: препараты, добровольцы, период исследования, последовательность приема препаратов. В связи с тем, что добровольцы были госпитализированы не в один день (из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно было провести исследование с участием ограниченного числа субъектов), дополнительно был учтен фактор «группа одновременно госпитализируемых добровольцев». Все учитываемые факторы и их взаимодействия рассматривали как фиксированные эффекты.</p> <p>На основании результатов дисперсионного анализа параметров фармакокинетики пазопаниба $AUC_{(0-72)}$, C_{max} были получены точечные оценки отношений средних геометрических (f', f'') и рассчитаны их двусторонние 90% доверительные интервалы.</p> <p>Критерии биоэквивалентности:</p> $80,00\% < f' < 125,00\%,$ $80,00\% < f'' < 125,00\%.$	

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)		
Наименование готового препарата: Пазопаниб	Том:			
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид	Страница:			
<p>Протоколом была предусмотрена возможность расширения по правилам ЕАЭС диапазона эквивалентности для f'' в случае подтверждения высокой вариабельности препарата сравнения.</p> <p>В настоящем исследовании доказана высокая вариабельность препарата сравнения – коэффициент внутрииндивидуальной вариации C_{max} для препарата сравнения, рассчитанный без выбросов, оказался больше 30% ($CV_{IR}=43,49\%$) и тем самым была подтверждена высокая вариабельность препарата сравнения. Поэтому диапазон эквивалентности для f'' был расширен до следующего:</p> $72,88\% < f'' < 137,21\%.$ <p>Для статистического анализа использовался пакет SAS® версии 9.4.</p>				
Для подтверждающей проверки биоэквивалентности по параметрам $AUC_{(0-72)}$, C_{max} получены следующие результаты:				
Параметр	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности $CV_{INTRA}, \%$	Отношение средних геометрических (μ_T/μ_R)	90% доверительный интервал для μ_T/μ_R	Диапазон биоэквивалентности
$AUC_{(0-72)}$ (f')	42,75%	113,90%	103,90 -124,87%	80,00 - 125,00%
C_{max} (f'')	37,74%	111,14%	102,40 -120,62%	72,88 - 137,21%
Двусторонние 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических параметров $AUC_{(0-72)}$, C_{max} не выходят за пределы границ биоэквивалентности, установленных протоколом и Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85. При этом по параметру C_{max} критерии биоэквивалентности выполнены и без расширения границ приемлемости.				
Оценка безопасности	<p>Оценка безопасности включала анализ НЯ/СНЯ по данным физикального и лабораторного обследования, регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), ЭКГ в 12 отведениях.</p> <p>Серьезных НЯ и НЯ не было. Поэтому добровольцев, исключенных из исследования в связи с НЯ/СНЯ, не было.</p> <p>Четырехкратный прием препаратов пазопаниба натошак не оказал какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови, на уровни ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, на показатели общего анализа мочи, на основные показатели сердечной деятельности и гемодинамики. В связи с тем, что побочных эффектов не было, можно утверждать, что в</p>			

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Наименование спонсора (компании): ООО « [REDACTED] »	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: Пазопаниб	Том:	
Наименование активного ингредиента: пазопаниба гидрохлорид	Страница:	
	<p>исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость добровольцами препаратов пазопаниба натошак.</p> <p>Таким образом, сравниваемые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.</p>	
Вывод	<p>Клиническое исследование проведено в РФ в соответствии с протоколом № [REDACTED] версии [REDACTED] от [REDACTED] г., требованиями российского законодательства, Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP).</p> <p>В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов пазопаниба: исследуемый препарат – Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия) и препарат сравнения, разрешенный к медицинскому применению в России – Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) при приеме натошак.</p> <p>Заданные протоколом критерии биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов выполнены.</p>	

4 СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА

2	ЛИСТ ПОДПИСЕЙ.....	2
3	СИНОПСИС (КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	3
4	СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА	12
5	ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПОНЯТИЙ.....	21
6	ИНФОРМАЦИЯ О СОБЛЮДЕНИИ ЭТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
6.1	ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
6.2	НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И ОДОБРЕНИЕ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
6.3	ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ.....	24
6.4	СТРАХОВАНИЕ И КОМПЕНСАЦИИ	25
6.5	ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕВ.....	25
6.6	ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
7	ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАТЕЛЯХ И АДМИНИСТРАТИВНОЙ СТРУКТУРЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
8	ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
8.1	ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
8.2	ВВЕДЕНИЕ	29
8.3	ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
8.3.1	Методология и графическая схема исследования	32
8.3.2	Состав периодов и процедур исследования	32
8.4	ВЫБОР ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ	34
8.4.1	Критерии отбора в исследование	35
8.4.1.1	Критерии включения	35
8.4.1.2	Критерии невключения	35
8.4.1.3	Клиническая оценка – анамнез и врачебный осмотр	37
8.4.1.4	Клинические и лабораторные тесты	38

8.4.2 Критерии прекращения исследования или исключения субъектов из исследования.....	39
8.4.3 Метод распределения субъектов по группам исследования.....	40
8.4.4 Индивидуальные данные.....	40
8.5 ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И ИХ ПРИЕМЕ	41
8.5.1 Описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов.....	41
8.5.2 Полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного препарата, а также состав референтного лекарственного препарата	43
8.5.2.1 Исследуемый препарат	43
8.5.2.2 Подтверждение соблюдения размера промышленной серии исследуемого лекарственного препарата.....	43
8.5.2.3 Референтный препарат	44
8.5.3 Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов.....	44
8.5.4 Идентификация лекарственных препаратов.....	45
8.5.5 Учет исследуемого и референтного лекарственных препаратов в ходе исследования.....	45
8.6 ИНФОРМАЦИЯ О ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.....	45
8.6.1 Выбор дозировки лекарственного препарата в исследовании	45
8.6.2 Выбор и прием дозы лекарственного препарата для каждого субъекта	45
8.6.3 Предшествующая и сопутствующая терапия.....	48
8.6.4 Рандомизация	48
8.6.5 Отмывочный период	49
8.6.6 Таблицы, содержащие индивидуальные данные и график приема лекарственных препаратов для всех субъектов исследования.....	49
8.7 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ.....	49
8.7.1 Степень воздействия	50
8.7.1.1 Длительность воздействия	50
8.7.1.2 Доза.....	50
8.7.2 Нежелательные явления	50

8.7.2.1	Краткое резюме по нежелательным явлениям	50
8.7.2.2	Представление данных о нежелательных явлениях	50
8.7.2.3	Анализ нежелательных явлений	50
8.7.2.4	Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу	51
8.7.3	Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления	51
8.7.3.1	Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений	51
8.7.3.2	Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений	51
8.7.3.3	Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений	51
8.7.3.4	Добровольцы, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие НЯ/СНЯ	51
8.7.4	Оценка лабораторных показателей	52
8.7.4.1	Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту и отклонений лабораторных данных от нормы	52
8.7.4.2	Оценка каждого лабораторного параметра	52
8.7.5	Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения, затрагивающие безопасность	54
8.7.5.1	Физикальный осмотр	54
8.7.5.2	Основные жизненно важные показатели	54
8.7.5.3	Результаты ЭКГ в 12 отведениях	55
8.7.6	Тест на беременность	56
8.7.7	Заключение о безопасности и переносимости	56
8.8	ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА (ЕСЛИ ТАКОВЫЕ БЫЛИ) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	56
8.9	ПОРЯДОК И ГРАФИК ОТБОРА ОБРАЗЦОВ	57
8.10	СБОР, ПРИГОТОВЛЕНИЕ, ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА ОБРАЗЦОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	57

8.11	БИОАНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ И ОТЧЕТ О ВАЛИДАЦИИ БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ.....	58
9	СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ	59
9.1	ВВЕДЕНИЕ	60
9.2	ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
9.3	ОПИСАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ.....	61
9.4	ПОСТРОЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ.....	62
9.5	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ УРАВНЕНИЕ И ЕГО АНАЛИЗ. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРОГРАММЫ РАСЧЕТА	63
9.6	ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЗОВЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ($AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и t_{max}) И МЕТОДОЛОГИЯ ИХ РАСЧЕТОВ.....	64
9.7	ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ	64
9.8	ОПИСАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ, ПРОВЕРКА НУЛЕВОЙ И АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ГИПОТЕЗ	65
9.9	РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДЛЯ РЕФЕРЕНТНОГО И ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАСЧЕТОМ C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$	67
9.10	СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ.....	68
9.11	ТАБЛИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОДОСТУПНОСТИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА – f' , f	69
9.12	АНАЛИЗ МОЩНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
10	ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
11	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	75
12	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	76
12.1	ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ.....	80
12.1.1	Протокол и поправки к протоколу	80
12.1.1.1	Действующая версия протокола.....	80

12.1.1.2	Поправки к протоколу	80
12.1.2	Образец индивидуальной регистрационной карты	80
12.1.3	Перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для добровольцев и формы информированного согласия.....	80
12.1.3.1	Решение Совета по этике при Минздраве России	80
12.1.3.2	Выписка из протокола заседания независимого этического комитета.....	80
12.1.3.3	Информационный листок добровольца с формой информированного согласия	80
12.1.4	Перечень и характеристики исследователей.....	80
12.1.4.1	Резюме главного исследователя	80
12.1.4.2	Резюме со-исследователей	80
12.1.5	Перечни кодов добровольцев, получавших препараты разных серий	81
12.1.6	Схема рандомизации и коды.....	81
12.1.7	Отчет об аудите и сертификаты аудиторов	81
12.1.8	Документация по статистическим методам	82
12.1.8.1	Сведения об используемом специальном программном обеспечении.....	82
12.1.8.2	Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы	83
12.1.8.3	Анализ резко выделяющихся наблюдений (outliers).....	84
12.1.8.4	Таблицы дисперсионного анализа основных фармакокинетических параметров после их логарифмического преобразования (листинги SAS)	87
12.1.9	Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества	90
12.1.9.1	Референсные значения лабораторных показателей.....	90
12.1.10	Публикации, базирующиеся на данном исследовании	90
12.1.11	Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете	90
12.1.12	Брошюра исследователя	90
12.1.13	Инструкция по медицинскому применению препарата сравнения (с изменениями)	90
12.1.14	Документы на исследуемый препарат	90

12.1.15	Документы на препарат сравнения	90
12.1.16	Разрешение на проведение клинического исследования	90
12.1.17	Список основных процедур исследования и периодичность их проведения	91
12.2	ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
12.2.1	Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования.....	95
12.2.2	Распределение добровольцев по статусу в исследовании	96
12.2.3	Отклонения от протокола.....	97
12.2.4	Добровольцы, которых исключили из анализа	97
12.2.5	Демографические данные и другие исходные характеристики добровольцев	97
12.2.5.1	Индивидуальные демографические и антропометрические характеристики добровольцев	97
12.2.5.2	Индивидуальные данные медицинского и аллергологического анамнеза добровольцев, их анамнеза жизни.....	98
12.2.6	Данные о концентрации лекарственного средства	99
12.2.6.1	Индивидуальные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непреобразованных и в логарифмических координатах.....	99
12.2.6.2	Таблицы индивидуальных концентраций активного вещества.....	101
12.2.6.3	Усредненные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непреобразованных и в логарифмических координатах.....	107
12.2.6.4	Таблицы средних концентраций активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения	110
12.2.6.5	Индивидуальные данные о концентрациях активного вещества, полученные от исключенных добровольцев	112
12.2.6.6	Сводные диаграммы индивидуальных фармакокинетических профилей	113
12.2.7	Данные об индивидуальной эффективности.....	114
12.2.8	Перечень нежелательных явлений (по каждому добровольцу)	114
12.2.9	Данные серьезных нежелательных явлений.....	114

12.2.10 Перечень индивидуальных показателей лабораторных и инструментальных исследований добровольцев	115
12.2.10.1 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (начало)	115
12.2.10.2 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение – лейкоцитарная формула).....	116
12.2.10.3 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей клинического анализа крови	117
12.2.10.4 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей клинического анализа крови	119
12.2.10.5 Перечень имевших место отклонений от нормы результатов клинического анализа крови рандомизированных добровольцев	120
12.2.10.6 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (начало)	121
12.2.10.7 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение).....	122
12.2.10.8 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей биохимического анализа крови	123
12.2.10.9 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей биохимического анализа крови	124
12.2.10.10 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах биохимического анализа крови рандомизированных добровольцев.....	125
12.2.10.11 Индивидуальные результаты серологических тестов	126
12.2.10.12 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (начало)	127
12.2.10.13 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (продолжение – микроскопия осадка).....	128
12.2.10.14 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения количественных показателей общего анализа мочи.....	129
12.2.10.15 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения количественных показателей общего анализа мочи.....	130

12.2.10.16	Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах общего анализа мочи рандомизированных добровольцев	131
12.2.10.17	Индивидуальные результаты тестов на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче	131
12.2.10.18	Индивидуальные результаты теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе	132
12.2.10.19	Индивидуальные результаты физикального обследования добровольцев	133
12.2.10.20	Индивидуальные результаты измерений основных жизненно важных показателей и их клиническая оценка	135
12.2.10.21	Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения основных жизненно важных показателей в периоды исследования фармакокинетики.....	137
12.2.10.22	Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах измерений основных жизненно важных показателей рандомизированных добровольцев.	138
12.2.10.23	Индивидуальные результаты регистрации ЭКГ в 12 отведениях и их клиническая оценка	138
12.2.10.24	Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах регистрации ЭКГ в 12 отведениях рандомизированных добровольцев.....	138
12.2.11	Индивидуальные данные о сопутствующей терапии добровольцев с НЯ/СНЯ	138
12.3	ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ.....	139
12.3.1	ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений.....	139
12.3.2	Другие ИРК, представленные на рассмотрение.....	139
12.4	ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ	140
12.4.1	График прохождения добровольцами этапов исследования (график визитов)	140
12.4.2	Тайминг приема ЛП и отбора проб (таблица регистрации времени приема ЛП и взятия проб крови добровольцев)	141
12.4.3	Перечень имевших место отклонений в графике отбора проб крови.....	142
12.4.4	Индивидуальные данные о принятой дозе пазопаниба.....	143

12.5	ФАРМАКОКИНЕТИКА	144
12.5.1	Порядок анализа фармакокинетического уравнения.....	144
12.5.2	Порядок расчета фармакокинетических параметров	144
12.5.3	Таблица индивидуальных значений фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения	147
12.5.4	Результаты оценки остаточной площади.....	149
12.5.5	Таблицы индивидуальных значений логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения.....	150
12.5.6	Таблицы индивидуальных значений фармакокинетических параметров досрочно исключенных из исследования добровольцев	152

5 ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПОНЯТИЙ

В настоящем отчете о клиническом исследовании применяют следующие сокращения и обозначения

ANOVA – (*Analysis of Variance*) дисперсионный анализ

AUC – (*Area Under the Curve*) площадь под кривой «плазменная концентрация активного вещества – время»

$AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней временной точки t (в настоящем исследовании $t=72$ ч)

$AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности

$AUC_{(t-\infty)}$ – остаточная площадь – предполагаемая (экстраполируемая) площадь под кривой «плазменная концентрация активного вещества – время»

$C(t)$ – концентрация активного вещества в момент времени t после приема лекарственного препарата, зависимость «плазменная концентрация-время»

C_{max} – максимальная концентрация активного вещества

CI – (*Confidence Interval*) доверительный интервал

CL – общий клиренс

CV – (*Coefficient of Variation*) коэффициент вариации

df или DF или ν – (*Degrees of Freedom*) число степеней свободы

f – относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{(0-\infty)(T)} / AUC_{(0-\infty)(R)}$

f' – относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{(0-t)(T)} / AUC_{(0-t)(R)}$

f'' – отношение максимальных концентраций $C_{max(T)} / C_{max(R)}$

GCP – (*Good Clinical Practice*) Надлежащая клиническая практика

GLM – (*General Linear Model*) общая линейная модель – используется при дисперсионном анализе для учета влияющих факторов

Geom – (*Geometric Mean*) геометрическое среднее

k_{el} – константа скорости терминальной элиминации

$\ln[\dots]$ – натуральный логарифм

LLOQ – (*Lower Limit of Quantification*) нижний предел количественного определения концентраций активного вещества (единицы измерения те же, что и концентраций)

LSM – (*Least Square Mean*) среднеквадратичная оценка среднего – результат дисперсионного анализа

Median – медиана (единицы измерения – в зависимости от оцениваемой переменной)

- Mean* – среднее значение (единицы измерения – в зависимости от оцениваемой переменной)
- MRT* – (*Mean Residence Time*) время удержания активного вещества (здесь – в часах)
- MSE* – (*Mean Square Error*) средний квадрат «ошибки» или остаточная (внутрииндивидуальная) вариация логарифмически преобразованного фармакокинетического параметра (безразмерная величина) – результат дисперсионного анализа
- N/A* – (*Not Applicable*) не применимо
- n* или *N* – объем выборки
- n_T* – количество добровольцев, принявших исследуемый препарат и включенных в дисперсионный анализ
- n_R* – количество добровольцев, принявших препарат сравнения и включенных в дисперсионный анализ
- N_{el}* – количество точек терминального периода с ненулевой концентрацией, использованных для оценки константы скорости терминальной элиминации *k_{el}*
- (*R*) – индекс обозначает «для препарата сравнения»
- R* – обозначение препарата сравнения
- SD* – (*Standard Deviation*) стандартное отклонение (единицы измерения – в зависимости от оцениваемой переменной)
- SE* – (*Standard Error*) стандартная ошибка среднего
- SS* – (*Sum of Squares*) сумма квадратов отклонений – результат дисперсионного анализа
- t_{max}* – время достижения *C_{max}*
- t_{1/2}* – период полувыведения лекарственного средства
- t* – время после приема ЛП
- (*T*) – индекс обозначает «для исследуемого препарата»
- T* – обозначение исследуемого препарата
- V_d* – стационарный объем распределения активного вещества
- α* – уровень значимости статистического теста (вероятность ошибки 1-го рода)
- β* – вероятность ошибки 2-го рода ($1 - \beta$ – мощность статистического теста)
- μ_T / μ_R – отношение средних геометрических показателей для исследуемого препарата и препарата сравнения (безразмерная величина)
- σ^2 – средний квадрат «ошибки» или остаточная (внутрииндивидуальная) вариация логарифмически преобразованного фармакокинетического параметра (безразмерная величина) – результат дисперсионного анализа (см. *MSE*)
- 1st Qua* – первый квартиль
- 3rd Qua* – третий квартиль
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ДИ – доверительный интервал
ЕАЭС - Евразийский экономический союз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КДЛ – клинико-диагностическая лаборатория
КИ – клиническое исследование
КНЗ – клинически не значимо
ЛП – лекарственный препарат
МНН – международное непатентованное наименование
НЭК – независимый этический комитет
НЯ – нежелательное явление
ПКР – почечно-клеточный рак
ПНР – побочная нежелательная реакция
РУ – регистрационное удостоверение
СМТ – саркома мягких тканей
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЧДД – частота дыхательных движений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма

6 ИНФОРМАЦИЯ О СОБЛЮДЕНИИ ЭТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное клиническое исследование было проведено в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, и регламентировалось действующим законодательством РФ и соответствующими нормативными актами.

6.2 НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И ОДОБРЕНИЕ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок добровольца с формой информированного согласия на участие в исследовании были одобрены Этическим комитетом при Минздраве России до начала исследования (включения добровольцев в исследование).

Выписки из решения Совета по этике при Минздраве России и из решения НЭК представлены в приложениях 12.1.3.1 и 12.1.3.2 соответственно.

6.3 ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Процедуру получения Информированного согласия проводили применительно к каждому добровольцу до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

Добровольцу в письменной и устной форме была предоставлена полная информация о клиническом исследовании и исследуемом препарате. Каждый доброволец выразил свое согласие на участие в исследовании, поставив личную подпись и дату на отдельной форме Информационного листка в двух экземплярах (приложение 12.1.3.3). Какие-либо другие письменные материалы добровольцам не предоставляли. Мер публичного характера (рекламные объявления) для привлечения добровольцев не было.

После подписания информированного согласия один экземпляр этого документа остался в исследовательском центре, а другой экземпляр был отдан добровольцу на руки.

6.4 СТРАХОВАНИЕ И КОМПЕНСАЦИИ

В интересах страхования добровольцев, принимавших участие в исследовании, Спонсором был заключен договор обязательного страхования жизни и здоровья всех пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения с компанией [REDACTED], в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федерального закона от 11.10.2010 г. № 271-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Постановления Правительства Российской Федерации от 18 мая 2011 г. № 393 «О внесении изменений в Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата».

После подписания Информационного листка с формой информированного согласия на каждого добровольца был заполнен страховой полис.

За участие в исследовании доброволец получил денежную компенсацию. Осмотры врачей, лабораторные и инструментальные обследования и медицинские манипуляции для добровольцев были бесплатными. Госпитализация добровольцев и их питание в период нахождения в стационаре также были бесплатными.

6.5 ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Конфиденциальность информации о добровольцах защищена действующими законами и нормативными актами. Имена всех добровольцев, принимавших участие в исследовании, строго конфиденциальны.

Исследователи обеспечивали соблюдение анонимности добровольцев. В ИРК и других документах исследования (за исключением первичной медицинской документации) добровольцев не идентифицировали по именам и фамилиям. Идентификацию добровольцев осуществляли по первым буквам фамилии, имени и отчества (ФИО), дате рождения и индивидуальному номеру.

Врач-исследователь вел Идентификационный журнал добровольцев, в котором наряду с индивидуальными номерами добровольцев были приведены, фамилии, имена, отчества, адреса, телефоны и номер амбулаторной карты.

Исследователи хранили в строгой конфиденциальности документы, не предназначенные для передачи Спонсору, в частности, подписанные Информационные листки с формой информированного согласия и Идентификационный журнал добровольцев.

6.6 ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее клиническое исследование было проведено в Российской Федерации на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (представлено в приложении 12.1.16), в соответствии с одобренным протоколом (приложение 12.1.1). Для проведения клинического исследования приказом руководителя лечебного учреждения, на базе которого проводили исследование, были утверждены Главный исследователь и со-исследователи.

7 ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАТЕЛЯХ И АДМИНИСТРАТИВНОЙ СТРУКТУРЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спонсор – Общество с ограниченной ответственностью «XXXXXXXXXXXX» (ООО «XXXXXXXXXXXX»), Россия, [REDACTED].

Уполномоченное лицо, привлеченное Спонсором к организации и проведению клинического исследования – Общество с ограниченной ответственностью «[REDACTED]» [REDACTED].

Исследовательский центр – Общество с ограниченной ответственностью [REDACTED] [REDACTED].

Клинико-диагностическая лаборатория – Общество с ограниченной ответственностью [REDACTED] [REDACTED].

Биоаналитическая лаборатория – Общество с ограниченной ответственностью [REDACTED] [REDACTED].

Врачи-исследователи, принимавшие участие в исследовании, были ответственны за соблюдение протокола исследования, мониторинг состояния здоровья добровольцев и оказания им, в случае необходимости, экстренной медицинской помощи. Распределение обязанностей соисследователей было определено главным исследователем. Резюме главного исследователя и соисследователей представлены в приложениях 12.1.4.1 и 12.1.4.2 соответственно.

Обеспечение качества исследования: непосредственно перед началом клинического исследования в центре было проведено собрание исследователей и тренинг. Надлежащее проведение данного исследования в соответствии с протоколом, принципами GCP и действующим законодательством РФ контролировали путем мониторинга исследования.

Статистическая обработка результатов исследования и подготовка итогового отчета выполнены профессором Васильевым Сергеем Васильевичем, тел. +7 (903) 552-43-67, E-mail: vasilievsenator@gmail.com, интернет-сайт: <http://биостатистика.рф>.

8 ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Название исследования	Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) при однократном приеме у здоровых добровольцев
Исследовательский центр	[REDACTED] [REDACTED]
Главный исследователь	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Даты начала и окончания клинической фазы исследования	19.06.23-15.08.23

8.1 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования – исследование сравнительной фармакокинетики, проводимое для доказательства эквивалентной биодоступности лекарственного препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXXX», Россия) в сравнении с препаратом Вотриент таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) после однократного приема.

В настоящем клиническом исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Определить концентрации исследуемых лекарственных препаратов в дискретных интервалах времени с оценкой фармакокинетических параметров и относительной биодоступности лекарственных препаратов Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг и Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг для доказательства биоэквивалентности после их приема здоровыми добровольцами.
2. Провести сравнительную оценку безопасности исследуемых лекарственных препаратов Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг и Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг при их приеме здоровыми добровольцами.

8.2 ВВЕДЕНИЕ

Пазопаниб (Вотриент®) – пероральный мультикиназный ингибитор, разрешенный к применению в большинстве стран мира, включая Россию, Европейский союз, США и Австралию. В Российской Федерации пазопаниб включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения» и применяется при лечении распространенного почечно-клеточного рака (ПКР), лечении распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию [1].

Почечно-клеточный рак – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Заболеваемость запущенными формами и смертность от ПКР в России остаются высокими – например, в 2011 году в России от ПКР умерло 8561 человек, что составило 2,96% в структуре смертности от злокачественных новообразований [2]. Саркомы мягких тканей – это опухоли соединительной ткани. В 2018 г. в Российской Федерации саркомы мягких тканей заболело всего 3706 человек [3].

Наряду с хирургическим лечением и иммунотерапией распространенного рака почки широкое применение получил метод таргетной терапии, в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки. В настоящее время в РФ

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

зарегистрировано несколько препаратов данной группы, показанных для лечения ПКР и СМТ, в том числе ингибитор тирозинкиназ пазопаниб [4].

Появление новых препаратов, в том числе ингибиторов тирозинкиназ, таких как пазопаниб, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных распространенным ПКР. В клинических испытаниях пазопаниб демонстрировал преимущество в БПВ (беспрогрессивная выживаемость) по сравнению с плацебо у ранее не леченных больных и пациентов, получавших цитокины, а также отсутствие ущерба БПВ по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии светлоклеточного ПКР групп хорошего и промежуточного прогноза. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал лучший профиль безопасности, чем сунитиниб. Результаты применения пазопаниба в широкой клинической практике согласуются с данными рандомизированных исследований, подтверждая высокую эффективность данного препарата в сочетании с хорошей переносимостью даже у пациентов, не соответствующих общепринятым критериям включения в клинические испытания [5].

Поскольку пазопаниб является единственным пероральным средством, одобренным для применения при высокостепенной СМТ, и обладает относительно хорошей переносимостью, он представляет собой отличную альтернативу другим вариантам «терапии спасения» для ослабленных пациентов [6].

Таким образом, появление на российском фармацевтическом рынке доступного генерического препарата, содержащего пазопаниба гидрохлорид в эквивалентной лекарственной форме, представляется целесообразным.

Компания ООО «XXXX» (Россия) разработала воспроизведенный препарат, содержащий пазопаниба гидрохлорид, – Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг и планирует зарегистрировать его для применения в Российской Федерации.

Спонсор ООО «XXXXXXXXXXXX» (Россия), основываясь на научных данных, полученных в проведенных ранее клинических и доклинических исследованиях, организовал проведение настоящего исследования с целью доказательства биоэквивалентности фармакокинетических показателей препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг производства ООО «XXXX» (Россия) в сравнении с зарегистрированным в РФ препаратом, содержащим пазопаниба гидрохлорид, – препаратом Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

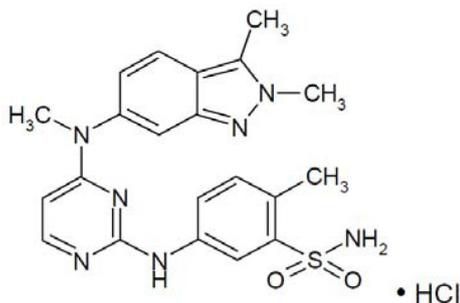
Исследуемый препарат: Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

Международное непатентованное наименование: пазопаниб (англ. *Pazopanib*).

Химическое название: 5-[[4-[(2,3-Диметил-2Н-индазол-6-ил)метиламино]-2-пиримидинил]амино]-2-метилбензосульфонамид (в форме пазопаниба гидрохлорида)

Брутто-формула: $C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$

Структурная формула:



Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На разрезе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеин-тирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE11.

Фармакодинамика

Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ для приема внутрь, в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста (VEGFR) -1, 2, 3, рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR)-альфа и бета, рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3, рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой интерлейкином 2 (Itk), лейкоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). In vitro пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое аутофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR-β. In vivo пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легкого у животных, ангиогенез у животных и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у животных.

Фармакокинетика

По данным исследования фазы I у пациентов с солидными опухолями, получавших пазопаниб, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой $AUC_{(0-24)}$ в 1-й день увеличивались по мере увеличения дозы пазопаниба, вплоть до максимальной дозы 2000 мг в день. Однако равновесная экспозиция достигается при дозе пазопаниба 800 мг/сут. Пазопаниб

активно связывается с белками плазмы (99,9%), независимо от его концентрации в плазме. Максимальная концентрация (C_{\max}) пазопаниба, в среднем, достигается через 2-4 часа после приема внутрь. Исследования *in vitro* показали, что метаболизм пазопаниба опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4, а также в незначительной степени изоферментами CYP1A2 и CYP2C8. Пазопаниб выводится медленно со средним значением периода полувыведения ($t_{1/2}$) 30,9 часа. Среднее значение 67% введенной дозы выводится с фекалиями в виде неизмененного пазопаниба, что свидетельствует о максимальной абсорбции примерно 33% пероральной дозы. Наибольшая вариабельность среди пациентов, получавших пазопаниб, обусловлена приемом жиров с пищей, так как этот фактор может удваивать AUC или C_{\max} препарата.

8.3 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

8.3.1 Методология и графическая схема исследования

Методология (конфигурация) исследования – проспективное рандомизированное открытое сравнительное с репликативным дизайном (четырёхпериодное перекрестное в двух последовательностях) исследование биоэквивалентности с приемом здоровыми добровольцами мужского пола однократной дозы пазопаниба натошак.

Графическая схема проведения исследования представлена ниже – Рисунок 8.1.

8.3.2 Состав периодов и процедур исследования

Основные периоды (этапы) клинического исследования:

- скрининг добровольцев (визит 0);
- период I исследования фармакокинетики:
 - визит 1 (госпитализация),
 - визит 2 (через 36 ч после приема ЛП),
 - визит 3 (через 48 ч после приема ЛП),
 - визит 4 (через 72 ч после приема ЛП));
- первый период «отмывки»;
- период II исследования фармакокинетики:
 - визит 5 (госпитализация),
 - визит 6 (через 36 ч после приема ЛП),
 - визит 7 (через 48 ч после приема ЛП),
 - визит 8 (через 72 ч после приема ЛП);

- второй период «отмывки»;
- период III исследования фармакокинетики:
 - визит 9 (госпитализация),
 - визит 10 (через 36 ч после приема ЛП),
 - визит 11 (через 48 ч после приема ЛП),
 - визит 12 (через 72 ч после приема ЛП);
- третий период «отмывки»;
- период IV исследования фармакокинетики:
 - визит 13 (госпитализация),
 - визит 14 (через 36 ч после приема ЛП),
 - визит 15 (через 48 ч после приема ЛП),
 - визит 16 (через 72 ч после приема ЛП).

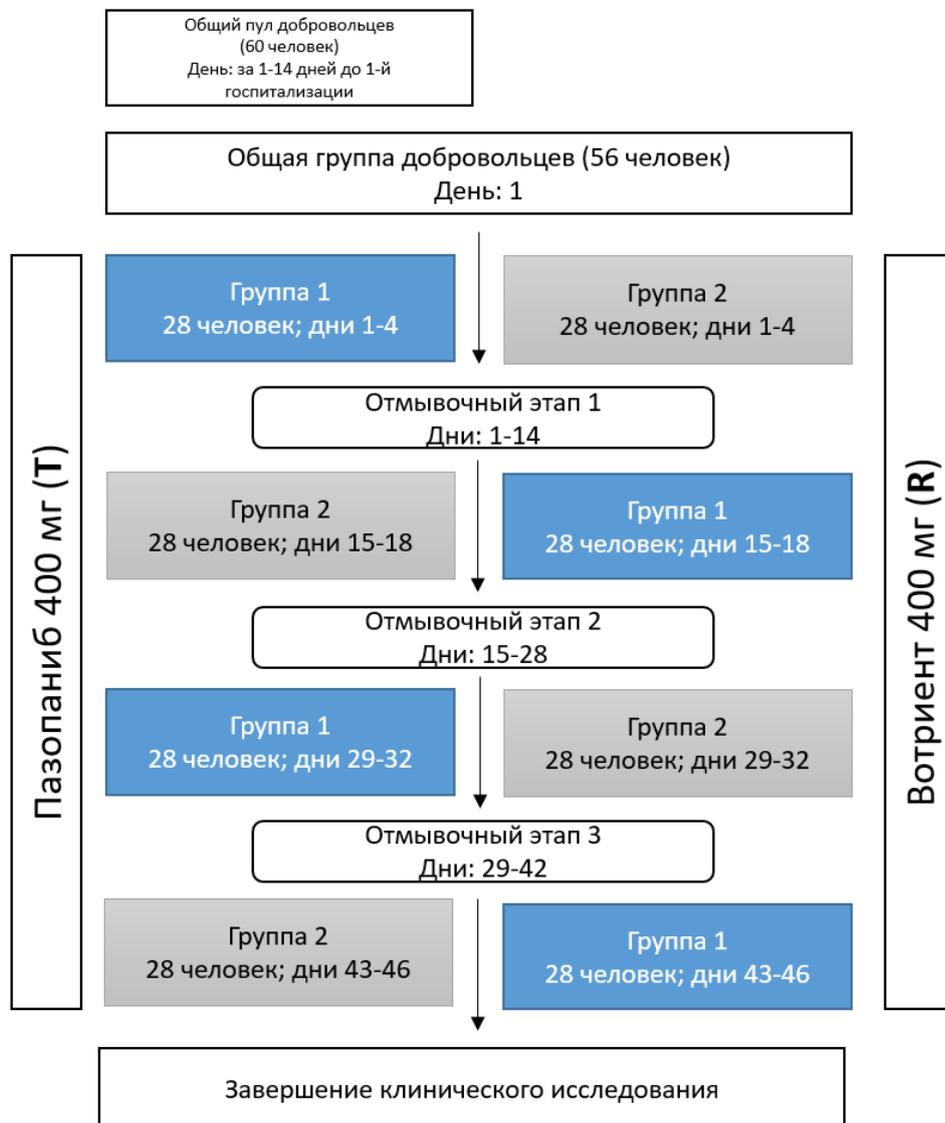


Рисунок 8.1 – Графическая схема проведения исследования

Протоколом были также предусмотрены незапланированные визиты (по факту таких визитов не было).

Содержание периодов исследования (основные процедуры исследования) – приложение 12.1.17. Индивидуальные графики участия добровольцев в исследовании представлены в приложении 12.4.1.

Скрининг добровольцев проводился амбулаторно или в форме дневного стационара. В соответствии с протоколом скрининг должен был проводиться за 1-14 дней до даты первой госпитализации. По факту в зависимости от добровольца скрининговый визит состоялся за 4-9 дней до первой госпитализации.

Исследование фармакокинетики в периоды I-IV проводили в условиях стационара (длительность госпитализации в каждом периоде – 24 часа). Из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно было провести исследование с участием ограниченного числа субъектов. Поэтому добровольцы были госпитализированы в разные дни (двумя группами по 28 чел. в каждой). В каждый период добровольцы были госпитализированы утром в день приема одного из исследуемых препаратов. Через 24 часа, после физикального осмотра, при отсутствии у них показаний для продления госпитализации, они были выписаны из клиники. В каждый из периодов забор образцов крови через 36, 48 и 72 ч после приема ЛП осуществляли во время амбулаторных визитов добровольцев.

Длительность участия рандомизированного добровольца, завершившего исследование по протоколу, варьировала в диапазоне 51-58 дней.

8.4 ВЫБОР ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Исследование проводили с участием 56 рандомизированных добровольцев, удовлетворявших критериям включения/невключения. Расчет требуемого количества субъектов исследования был проведен на этапе разработки протокола применительно к дизайну 2x4x2, уровню значимости $\alpha=5\%$, диапазону эквивалентности 80-125%, мощности тестов не менее 80%, коэффициенту остаточной вариации $CV_{\text{INTRA}}=51,66\%$ и возможному выбыванию до 4 добровольцев.

Дублиеры протоколом не были предусмотрены.

8.4.1 Критерии отбора в исследование

Субъекты исследования были отобраны в соответствии с критериями включения/невключения, перечисленными ниже. Эти критерии были определены протоколом и в процессе исследования не менялись. Фенотипирование и (или) генотипирование субъектов протоколом не предусматривалось.

8.4.1.1 Критерии включения

- Здоровые мужчины в возрасте от 18 до 45 лет включительно.
- Верифицированный диагноз «Здоров» по результатам стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, физикального осмотра, данных личного и семейного анамнеза.
- Индекс массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м² включительно.
- Согласие добровольцев применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения.
- Доброволец способен понимать требования исследования, а также согласиться на все ограничения, налагаемые в ходе исследования, и согласиться вернуться для проведения требуемых исследований.
- Наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в исследовании согласно действующему законодательству, соблюдение всех процедур и требований/ограничений, предусмотренных протоколом исследования.

8.4.1.2 Критерии неключения

Добровольцы не могли быть включены в исследование, если присутствовал любой из следующих критериев:

- 1) Отягощенный аллергологический анамнез.
- 2) Лекарственная непереносимость, в т.ч. гиперчувствительность к пазопанибу и/или к любому из компонентов препарата исследования.
- 3) Острые или хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, костно-мышечной, эндокринной, иммунной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей, крови и лимфатической системы. заболевания половых органов и грудной железы, травмы или органические поражения головного мозга, психические заболевания и судорожные приступы в анамнезе, синдром ночного апноэ.

- 4) Нарушение свертываемости крови в анамнезе, включая предрасположенность к гиперкоагуляции или любое предшествующее тромбозэмболическое событие.
- 5) Систолическое давление менее 100 мм рт. ст. или выше 130 мм рт. ст.; диастолическое давление менее 60 мм рт. ст. или выше 85 мм. рт. ст.; ЧСС в покое менее 60 уд./мин или более 90 уд./мин; ЧДД менее 16 и более 20 в минуту.
- 6) Положительные результаты анализов крови на ВИЧ, сифилис и гепатит (HBsAg и anti-HCV).
- 7) Результаты лабораторных анализов выходят за пределы установленных нормативных показателей клинического центра.
- 8) Положительный тест на содержание в моче наркотических и психоактивных лекарственных средств.
- 9) Положительный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе (при определении алкометром) или слюне (при определении тест-полосками).
- 10) Психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.
- 11) Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии).
- 12) Наличие в анамнезе сведений о злокачественных новообразованиях, непреднамеренной потере массы тела, желудочно-кишечных кровотечениях, расстройствах глотания, постоянной рвоте и/или рвоте с кровью.
- 13) Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования.
- 14) Соблюдение любой диеты с низким содержанием натрия в течение 2 недель до начала исследования, либо соблюдение особой диеты (например, вегетарианской или веганской) или образа жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки).
- 15) Регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования, в т.ч. безрецептурных препаратов, включая травы и пищевые добавки (витамины и естественные пищевые добавки, БАДы, фитодобавки, кошачий коготь, дягиль лекарственный, энотера, пиретрум, чеснок, имбирь, гинкго, клевер красный, конский каштан, зеленый чай, женьшень).
- 16) Прием известных ингибиторов или индукторов ферментов печени, особенно изофермента CYP3A4 (например, омепразола, циметидина, барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, глюкокортикостероидов, препаратов, содержащих зверобой продырявленный (индукторы) или противовирусных препаратов, кларитромицина, ципрофлоксацина (ингибиторы) и т.д.), за 2 месяца до начала исследования.

- 17) Применение депо-инъекций любых лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования.
- 18) Донорская сдача крови (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 3 месяца до включения в исследование.
- 19) Ожидаемые непереносимость или трудности с венепункцией и/или установкой катетера и/или забором крови из вены, трудности с венозным доступом на руках
- 20) Участие в любых клинических исследованиях лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования.
- 21) Прием более чем 10 ед. алкоголя (1 ед. - 500 мл пива, 200 мл сухого вина, 50 мл крепких алкогольных напитков) в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами.
- 22) Прием алкоголя в течение 72 часов до начала исследования. употребление цитрусовых (в том числе грейпфрута и грейпфрутового сока) клюквы (сока, морса и др.), карамболы или помело за 14 дней до начала исследования.
- 23) Наследственный или идиопатический ангионевротический отек в анамнезе.
- 24) Другие заболевания/состояния, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на фармакокинетику активного вещества препаратов или увеличить риск для здоровья добровольца.
- 25) Нанесение татуировок или пирсинга менее чем за 30 дней до включения в исследование.
- 26) Дегидратация из-за диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 часов до начала исследования.
- 27) Курение 10 и более сигарет в сутки.

Добровольцы, не включенные в исследование в связи с любой из перечисленных выше причин, не могли пройти повторный скрининг для участия в исследовании.

8.4.1.3 Клиническая оценка – анамнез и врачебный осмотр

В анамнезе добровольцы не имели заболеваний, являющихся критериями невключения, не принимали запрещенные протоколом лекарственные препараты. Никто из добровольцев не имел отягощенный аллергологический анамнез и непереносимость лекарств. Индивидуальные данные медицинского, аллергологического анамнеза и анамнеза жизни добровольцев (курение и употребление алкоголя), полученные на скрининге, представлены в приложении 12.2.5.2. Индивидуальные результаты физикального осмотра добровольцев на скрининге представлены в приложении 12.2.10.19.

8.4.1.4 Клинические и лабораторные тесты

Клинические, лабораторные и инструментальные исследования включали анализы крови и мочи (Таблица 8.1), тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, ЭКГ в 12 отведениях, регистрацию основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела).

Таблица 8.1 – Лабораторные исследования крови и мочи

Лабораторные анализы крови	<u>Клинический анализ крови:</u> - гемоглобин - эритроциты - лейкоциты - лейкоцитарная формула (п/я и с/я нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы) - тромбоциты - СОЭ	<u>Биохимический анализ крови:</u> - щелочная фосфатаза - АСТ - АЛТ - глюкоза - креатинин - общий билирубин - общий белок - общий холестерин	<u>Серологический анализ:</u> - ВИЧ (форма - 50) - гепатит В (HBsAg) - гепатит С (anti-HCV) - сифилис (RW)
Лабораторные анализы мочи	<u>Общий анализ мочи:</u> - цвет - прозрачность - pH - удельный вес - белок - глюкоза - лейкоциты - эритроциты - соли	<u>Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче:</u> - морфин - марихуана - амфетамин - барбитураты - бензодиазепин	

Лабораторные анализы и тесты проводили для всех добровольцев одинаковыми методами. Референсные значения лабораторных показателей представлены в приложении 12.1.9.1.

Индивидуальные результаты клинических и лабораторных исследований на скрининге представлены в приложениях к отчету:

- клинического анализа крови – 12.2.10.1 и 12.2.10.2
- биохимического анализа крови – 12.2.10.6 и 12.2.10.7,
- серологических тестов – 2.1.1.1,
- общего анализа мочи – 12.2.10.12 и 12.2.10.13,
- анализа на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче – 12.2.10.17,
- теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе – 12.2.10.18,
- физикального осмотра – 12.2.10.19,
- основных жизненно важных показателей – 2.1.1.1,
- ЭКГ в 12 отведениях – 12.2.10.23.

У всех добровольцев на скрининге результаты лабораторных анализов были в пределах референсных значений, ЭКГ и основные жизненно важные показатели – в норме, результаты тестов на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче – отрицательные.

По данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования всем добровольцам был поставлен верифицированный диагноз «здоров».

На момент рандомизации все добровольцы соответствовали всем критериям включения и не соответствовали ни одному критерию невключения.

8.4.2 Критерии прекращения исследования или исключения субъектов из исследования

1. Отказ добровольца от участия.
2. Включение в исследование добровольца, не соответствующего критериям включения и невключения протокола.
3. Дегидратация из-за диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 ч до приема препарата; возникновение рвоты или диареи у добровольца в течение 8 часов после приема препаратов в первый период исследования.
4. Нежелательные явления /серьезные нежелательные явления (в том числе непредвиденные) или острые состояния, в связи с которыми требуется исключение добровольца из исследования.
5. Необходимость назначения другого препарата.
6. Несоблюдение добровольцем правил пребывания в клиническом центре, поведение добровольца (пропуск процедур исследования, прием запрещенных препаратов, несоблюдение требований протокола к режиму питания и приему жидкости).
7. Пропуск отбора 2-х и более образцов крови подряд или 3-х и более образцов в течение одного периода исследования; несоблюдение требований протокола: графика отбора образцов крови, режима на протяжении всего исследования, в том числе в «отмывочный период», которое, как предполагается, может привести к недостоверной оценке параметров C_{max} и $AUC_{(0-72)}$.
8. Положительные тесты на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе (при определении алкометром) или в слюне (при определении тест-полосками), мочи на злоупотребление лекарственными средствами и наркотиками.
9. Трудности с венепункцией и/или установкой катетера и/или забором крови из вены, трудности с венозным доступом на руках, препятствующие дальнейшему проведению исследования.

10. Несоблюдение добровольцем требований протокола к режиму контрацепции.

11. Добровольцу требуется лечение в стационаре во время исследования.

Любая другая обоснованная причина, которая должна быть надлежащим образом документирована.

Возможно было также, что Спонсор или регуляторные органы потребуют досрочно прекратить исследование, принимая во внимание, как оно проводится, или в связи с новыми данными о безопасности применения исследуемого препарата или другими причинами.

8.4.3 Метод распределения субъектов по группам исследования

После подписания добровольцем формы Информированного согласия на участие в данном исследовании, подтверждении наличия критериев включения и отсутствия критериев невключения и успешного прохождения процедур скрининга добровольцы были рандомизированы в две группы, различающиеся последовательностью приема препаратов. Протоколом были предусмотрены две последовательности приема препаратов: TRTR и RTRT.

Рандомизацию добровольцев проводили при госпитализации в период I.

Рандомизация добровольцев осуществляли последовательно согласно их скрининговым номерам, начиная с наименьшего. В ходе рандомизации добровольцу присваивали рандомизационный номер (от 01 до 56), который использовался в дальнейшем для идентификации добровольцев. В результате каждый доброволец был определен в группу 1 (TRTR) или в группу 2 (RTRT) в соответствии с рандомизационным списком (планом рандомизации).

План рандомизации (приложение 12.1.6) был сгенерирован с помощью датчика случайных чисел на этапе разработки протокола и не менялся в процессе исследования.

8.4.4 Индивидуальные данные

В настоящем исследовании было скринировано 60 человек. Из них:

- полностью соответствовали критериям включения/невключения – 56 субъектов, в том числе 56 рандомизированных добровольцев (без дублеров),
- имели критерии невключения и были расценены как скрининговые неудачи – 4 человека.

Индивидуальные демографические и антропометрические характеристики добровольцев представлены в приложении 12.2.5.1, обобщенные данные представлены ниже (Таблица 8.2).

Таблица 8.2 – Обобщенные демографические и антропометрические характеристики рандомизированных добровольцев

Показатель	Возраст, полных лет на дату скрининга	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²
n	56	56	56	56
Среднее значение	31,8	179,0	75,0	23,39
Медиана	32	179,5	73,5	23,3
Стандартное отклонение	6,5	6,0	9,2	2,32
Коэффициент вариации	21%	3%	12%	10%
Первый квартиль	26,0	174,0	69,0	21,50
Третий квартиль	37,0	183,3	80,0	24,75
Минимум	19	168	59	19,30
Максимум	44	191	100	28,40
Пол:				
- мужской	56	(100%)		
- женский	-	(-)		

Из настоящего исследования досрочно были исключены 3 рандомизированных добровольца (приложение 12.2.1). Приняли как минимум по одному разу исследуемый препарат и препарат сравнения – 56 добровольцев. Завершили исследование по протоколу – 53 чел.

Распределение добровольцев по статусу в исследовании см. приложение 12.2.2.

8.5 ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И ИХ ПРИЕМЕ

8.5.1 Описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов

Описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, дозировка, лекарственная форма, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, наименование и адрес производителя, принимаемая субъектами доза и путь введения представлены ниже (Таблица 8.3).

Таблица 8.3 – Описание лекарственных препаратов, переданных в исследовательский центр

Описание препаратов	Исследуемый препарат	Референтный препарат
Торговое наименование	Пазопаниб	Вотриент®
МНН	пазопаниб	пазопаниб
Дозировка	400 мг	400 мг
Лекарственная форма	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Размер серии	менее 10 000	-
Номер серии	[REDACTED]	[REDACTED]
Дата производства	[REDACTED]	[REDACTED]

Описание препаратов	Исследуемый препарат	Референтный препарат
Дата истечения срока годности	[REDACTED]	[REDACTED]
Условия хранения	При температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке). Хранить в недоступном для детей месте.	При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Наименование и адрес производителя	ООО «XXXX», Россия, [REDACTED]	Новартис Фарма АГ, Швейцария
Принимаемая субъектами доза	400 мг (1 таблетка)	400 мг (1 таблетка)
Путь введения	внутри	внутри
Страна, в которой был приобретен референтный препарат	-	Россия (РУ ЛСР-008805/10)

Обоснование выбора исследуемого препарата. Исследуемый лекарственный препарат, использованный в настоящем исследовании биоэквивалентности, не будет отличаться (по составу, технологии производства, производственному оборудованию) от лекарственного препарата, который поступит на фармацевтический рынок ЕАЭС.

Для данной лекарственной формы выполняются следующие правила (в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС и другими актами, входящими в право ЕАЭС, в сфере обращения лекарственных средств):

- производство использованных серий лекарственного препарата обеспечивает высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе;
- описание свойств и составление спецификации на такие критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, осуществлялось, используя исследованную серию, т.е. серию, изученную в клинических исследованиях, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;
- образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, будут сравниваться с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; они будут должны иметь сопоставимые профили растворения *in vitro* в подходящих условиях ТСКР (согласно приложению № 5 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85).

Обоснование выбора референтного препарата:

- Вотриент® – препарат пазопаниба, зарегистрированный на территории РФ;

- препарат Вотриент® широко представлен на рынке, по нему имеется обширная доказательная база; за время использования получено достаточно данных, касающихся токсичности, фармакокинетики, специфичности, эффективности, безопасности;
- использовалась лекарственная форма референтного препарата «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», в которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности;
- сравниваемые препараты содержат действующие вещества в равном количестве, вспомогательные вещества, входящие в состав, широко применяются для данной лекарственной формы и не должны повлиять на параметры фармакокинетики;
- использование дозировки 400 мг (1 таблетка) не противоречит инструкции по медицинскому применению препарата Вотриент® и позволит при минимальном риске для добровольцев оценить параметры фармакокинетики активного вещества.

8.5.2 Полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного препарата, а также состав референтного лекарственного препарата

8.5.2.1 Исследуемый препарат

Одна таблетка дозировкой 400 мг содержит:

Действующее вещество: пазопаниба гидрохлорид – 433,40 мг (в пересчете на пазопаниб 400,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 90,40 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 80,00 мг, повидон-К25 – 32,00 мг, магния стеарат – 4,20 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 10,80 мг, титана диоксид – 3,60 мг, макрогол-4000 – 3,42 мг, полисорбат-80 – 0,18 мг.

8.5.2.2 Подтверждение соблюдения размера промышленной серии исследуемого лекарственного препарата

В соответствии с требованиями пункта 22 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85:

а) исследуемый лекарственный препарат отобран из опытно-промышленной серии, составляющей менее 1/10 промышленной серии или 100 000 единиц лекарственных форм,

поскольку на этапе предоставления соответствующих данных и проведения регистрационных процедур в отношении лекарственного препарата это предполагаемый объем серийного производства.

б) производство серии лекарственного препарата, подлежащей исследованию биоэквивалентности, согласуется с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического Союза и с требованиями к контролю качества лекарственных средств, процесс производства подлежит непрерывной валидации, что в совокупности обеспечивает высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе.

в) описание свойств и составление спецификации на такие критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, будут осуществляться с использованием исследованной серии, т.е. серии, в отношении которой будет подтверждена биоэквивалентность;

г) образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставляемые в дальнейшем на регистрацию, будут сравниваться с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности на предмет сопоставимости профиля растворения *in vitro* в подходящих условиях ТСКР.

8.5.2.3 Референтный препарат

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: пазопаниба гидрохлорид 433,4 (в пересчете на пазопаниб 400 мг).

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, повидон К 30, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: Опадрай® розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат-80, краситель железа оксид красный), Опадрай® белый YS-1-7706-G (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат 80).

8.5.3 Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов

Сканы документов на исследуемый и референтный лекарственные препараты представлены в приложениях 12.1.14 и 12.1.15 соответственно.

8.5.4 Идентификация лекарственных препаратов

На упаковке исследуемого препарата и препарата сравнения была напечатана информация в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ.

В исследовательском центре препараты хранили в оригинальной, плотно закрытой упаковке, в зоне с ограниченным доступом, при температуре, указанной в сопроводительной документации (для исследуемого препарата) или на упаковке (для препарата сравнения).

Непосредственно перед выдачей препаратов добровольцам, дозу для каждого добровольца помещали в индивидуальный пластиковый контейнер, маркированный этикеткой с указанием индивидуального номера добровольца и номера периода исследования (I или II или III или IV).

8.5.5 Учет исследуемого и референтного лекарственных препаратов в ходе исследования

Учет исследуемого препарата и препарата сравнения велся исследователем в Журнале выдачи/возврата препарата субъекту с фиксацией индивидуального номера добровольца, которому был выдан препарат и даты выдачи препарата добровольцу. Выдачу препарата добровольцам документировали также в ИРК. Исследователь нес ответственность за использование исследуемого препарата и препарата сравнения в строгом соответствии с протоколом.

По завершении исследования все неиспользованные препараты были возвращены Спонсору.

8.6 ИНФОРМАЦИЯ О ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

8.6.1 Выбор дозировки лекарственного препарата в исследовании

Для препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия) был выбран режим дозирования, соответствующий режиму дозирования зарегистрированного в РФ препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

8.6.2 Выбор и прием дозы лекарственного препарата для каждого субъекта

Однократная доза каждого препарата составляла 400 мг пазопаниба (1 таблетка исследуемого препарата или 1 таблетка препарата сравнения), не превышала терапевтическую и была выбрана на этапе разработки протокола таким образом, чтобы концентрации пазопаниба в

плазме крови добровольцев были достаточными для оценки фармакокинетических профилей активного вещества после приема сравниваемых препаратов.

Разовые и суммарные дозы препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия) не превышали разрешенные к применению.

За время исследования добровольцы принимали препараты пазопаниба 4 раза (2 раза – исследуемый препарат + 2 раза – препарат сравнения) с интервалами между приемами по 14 суток.

В запланированное время натощак добровольцы в соответствии со схемой рандомизации принимали один из сравниваемых препаратов. Запланированное и фактическое время приема исследуемого препарата и препарата сравнения каждым добровольцем регистрировали в Журнале учета взятия проб крови и в ИРК. Индивидуальные данные о дате и времени приема лекарственных препаратов представлены в приложении 12.4.2.

Каждому добровольцу были подробно объяснены правила приема исследуемых препаратов. Добровольцы принимали препарат, запивая 200 мл кипяченой или бутилированной негазированной питьевой воды комнатной температуры, стоя или сидя в прямом положении. Добровольцам запрещалось употреблять жидкости в течение не менее 2 часов после приема препарата. Через 2 часа после приема препарата режим потребления жидкости был произвольный. В течение не менее 4 часов после приема препарата добровольцы находились в положении «сидя» и не принимали полностью горизонтальное положение. Добровольцы могли заниматься своими делами, за исключением занятий, связанных с тяжелой физической нагрузкой, и, по возможности, находились в положении «сидя». Прием пищи был запрещен в течение не менее 4 часов после приема препарата. Питание добровольцев, начиная с обеда, осуществлялось в соответствии с графиком питания стационара (но не ранее, чем через 4 часа после приема препарата).

В соответствии с требованиями пунктов 32, 33, 35 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 для всех добровольцев прием пищи контролировался и стандартизировался в каждый период госпитализации – последний прием жидкости (только негазированная вода) был не позднее, чем за 2 ч до приема препарата, последний прием пищи – не позднее, чем за 8 ч до приема препарата (добровольцы были предупреждены о том, что за 72 ч до начала исследования, а также во время его проведения следовало ограничить прием острой, жирной и жареной пищи).

Ограничения в режиме, питании и приеме лекарственных препаратов, контрацепции в процессе исследования перечислены в протоколе. Нарушений этих ограничений в процессе исследования не было.

Меры, принятые для недопущения и обнаружения ошибок дозирования (требование пункта 25 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, были определены протоколом и стандартными операционными процедурами исследовательского центра. В частности, было реализовано следующее.

1 Упаковку (включая маркировку) сравниваемых лекарственных препаратов, переданных в исследовательский центр вместе с сопроводительной документацией, Спонсор осуществил в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС.

2 Сравнимые лекарственные препараты были заблаговременно до госпитализации добровольцев (после получения разрешения Минздрава России на проведение исследования) переданы в исследовательский центр по акту с указанием кода исследования, Спонсора, исследовательского центра, главного исследователя, описания передаваемых ЛП (включая дозировку, лекарственную форму, форму упаковки, количество, номер серии, срок истечения годности, требуемые условия хранения), переданной сопроводительной документации.

3 В исследовательском центре полученные лекарственные препараты учитывали и хранили в соответствии с действующим в центре порядком, в том числе регистрировали в Журнале учета препаратов, в Журнале контроля температуры и влажности в помещении хранения. Препараты хранили в оригинальной, плотно закрытой упаковке, в зоне с ограниченным доступом, при температуре, указанной в сопроводительной документации и на упаковке.

4 В исследовательском центре заблаговременно до госпитализации добровольцев ответственный сотрудник промаркировал индивидуальные пластиковые контейнеры – на каждый контейнер наклеили этикетку с указанием рандомизационного номера добровольца, номера периода исследования (I или II или III или IV), наименования препарата в соответствии с планом рандомизации. Заранее подготовленные на компьютере этикетки исключали возможность нарушения плана рандомизации при маркировке.

5 Накануне госпитализации добровольцев в исследовательском центре исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат упаковывали индивидуально для каждого субъекта и периода исследования: дозу для каждого добровольца помещали в индивидуальный пластиковый контейнер. Для исключения ошибок нарушения плана рандомизации применяли процедуру последовательного распределения (сначала раскладывался тестируемый препарат, затем – референтный препарат):

- а) первоначально на пустой стол помещали упаковки только тестируемого препарата и индивидуальные пластиковые контейнеры, предназначенные для этого препарата;

- b) все упаковки и контейнеры вскрывали и ответственный сотрудник раскладывал исследуемую дозу тестируемого препарата по контейнерам, после чего упаковки и контейнеры закрывали и убирали со стола;
- c) аналогично раскладывали референтный препарат.

6 В день приема препаратов заблаговременно на стол выкладывали только те индивидуальные пластиковые контейнеры, которые соответствовали периоду исследования и номерам госпитализированных добровольцев (в случае, если добровольцы были госпитализированы не в один день, а в составе нескольких групп).

7 Добровольцы в заданное время под контролем исследователя получали индивидуальный пластиковый контейнер и в соответствии с порядком, заданным протоколом, принимали полученный препарат. Ротовую полость и руки добровольца проверял исследователь, чтобы удостовериться в приеме препарата.

8 Выдачу препарата (количество, дата, время) регистрировал исследователь в Журнале выдачи/возврата препаратов, Журнале учета препаратов и в ИРК.

8.6.3 Предшествующая и сопутствующая терапия

Во время проведения исследования никакие лекарственные средства не должны были назначаться. В случае необходимости использования медикаментов в экстренной ситуации добровольца необходимо было исключить из исследования.

В настоящем исследовании необходимости применения лекарственной терапии для добровольцев не было.

8.6.4 Рандомизация

Процедура рандомизации была описана в пункте 8.4.3 настоящего отчета.

Рандомизационный номер добровольца указывали в документах, предназначенных для использования вне исследовательского центра (например, ИРК, сообщения о СНЯ и др.). Присвоенный добровольцу рандомизационный номер вносили в ИРК и в соответствующие формы (журналы). Рандомизационный номер добровольца в ходе исследования не менялся.

План рандомизации (приложение 12.1.6) хранился у главного исследователя для контрольного доступа. План рандомизации был известен врачу-исследователю, контролирующему прием препаратов и отбор проб крови, главному исследователю, монитору, Спонсору и на этапе обработки – биостатистику.

Данное исследование являлось открытым. Способ маскировки – аналитики, определявшие концентрации активного вещества в биологических образцах, не имели доступа к плану рандомизации до окончания анализа (требование пункта 71 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85).

Персонал исследовательского центра отвечал за соблюдение плана рандомизации. Нарушений плана рандомизации не было.

8.6.5 Отмывочный период

В соответствии с протоколом периоды «отмывки» между приемами ЛП должны были составлять не менее 14 суток. Для всех добровольцев это требование было выполнено – индивидуальные данные о датах начала и окончания периодов исследования представлены в приложении 12.4.1. Добровольцам были разъяснены режим и ограничения, которые они должны соблюдать в периоды «отмывки» (перечислены в протоколе). Со слов добровольцев, фактов нарушения этих ограничений не было.

8.6.6 Таблицы, содержащие индивидуальные данные и график приема лекарственных препаратов для всех субъектов исследования

В приложениях к настоящему отчету в табличном виде для всех добровольцев приведены индивидуальные данные:

- касательно графика прохождения этапов (периодов) исследования, включая даты приема ЛП (12.4.1),
- данные о принятой дозе пазопаниба – 12.4.4.

8.7 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

В анализ безопасности вошли все субъекты, включенные в исследование и принявшие как минимум одну дозу пазопаниба (56 рандомизированных добровольцев). Оценка безопасности включала анализ НЯ/СНЯ по данным физикального и лабораторного обследования, регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), ЭКГ в 12 отведениях.

8.7.1 Степень воздействия

8.7.1.1 Длительность воздействия

Каждый из препаратов пазопаниба в течение одного периода исследования фармакокинетики принимался однократно.

8.7.1.2 Доза

Добровольцы должны были принять препараты пазопаниба 4 раза – два раза исследуемый препарат и два раза препарат сравнения. Однократная доза пазопаниба составила 400 мг (1 таблетка исследуемого препарата или 1 таблетка препарата сравнения). Приняли как минимум один препарат 56 добровольцев (приложение 12.4.4).

8.7.2 Нежелательные явления

8.7.2.1 Краткое резюме по нежелательным явлениям

Порядок регистрации СНЯ и НЯ был определен протоколом. Нежелательные явления должны были прослеживаться до их разрешения или до тех пор, пока врач не расценил их как «хронические» или «стабильные».

Наличие нежелательных эффектов от применения препаратов оценивали по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, измерения основных жизненно важных показателей, результатов лабораторных анализов крови и мочи, регистрации ЭКГ в 12 отведениях.

Нежелательных явлений не было.

8.7.2.2 Представление данных о нежелательных явлениях

Не наблюдались.

8.7.2.3 Анализ нежелательных явлений

Не проводился, т.к. НЯ не наблюдались.

8.7.2.4 Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу

Не наблюдались.

8.7.3 Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления**8.7.3.1 Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений****8.7.3.1.1 Летальные исходы**

Не наблюдались.

8.7.3.1.2 Прочие серьезные нежелательные явления

Не наблюдались.

8.7.3.1.3 Другие значимые нежелательные явления

Не наблюдались.

8.7.3.2 Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Не наблюдались.

8.7.3.3 Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Не проводился в связи с отсутствием таких явлений.

8.7.3.4 Добровольцы, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие НЯ/СНЯ

Добровольцев, выбывших из исследования вследствие СНЯ/НЯ, не было.

8.7.4 Оценка лабораторных показателей

8.7.4.1 Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту и отклонений лабораторных данных от нормы

В соответствии с протоколом для всех добровольцев на скрининге, по завершению периода II и по завершению периода IV проводили клинический и биохимический анализы крови и мочи.

Перечень анализируемых лабораторных показателей был представлен в пункте 8.4.1.4 настоящего отчета, индивидуальные значения – в табличном виде в приложениях 12.2.10.1 и 12.2.10.2 (клинический анализ крови), 12.2.10.6 и 12.2.10.7 (биохимический анализ крови), 12.2.10.12 и 12.2.10.13 (общий анализ мочи).

Полученные результаты оценивал врач-исследователь на наличие отклонений от нормальных значений. Отклонением результата лабораторного анализа от нормальных значений считался выход параметра из референсного диапазона, принятого в привлеченной к настоящему исследованию клинико-диагностической лаборатории (КДЛ). Референсные диапазоны и единицы измерения параметра указаны в шапке каждой таблицы с индивидуальными значениями лабораторных показателей, а также в приложении 12.1.9.1.

8.7.4.2 Оценка каждого лабораторного параметра

Каждый лабораторный параметр врачи-исследователи оценивали в соответствии с референсными значениями КДЛ как «норма» или НЯ. Индивидуальные клинические оценки каждого лабораторного параметра по добровольцам представлены в приложениях 12.2.10.1 и 12.2.10.2 (клинический анализ крови), 12.2.10.6 и 12.2.10.7 (биохимический анализ крови), 12.2.10.12 и 12.2.10.13 (общий анализ мочи).

8.7.4.2.1 Динамика лабораторных показателей во времени

В целях выявления каких-либо общих тенденций (снижения или повышение показателя), изменение лабораторных показателей (динамика), а также диапазон их вариации относительно медиан проиллюстрированы в виде графиков с «усами» (приложения 12.2.10.3, 12.2.10.8, 12.2.10.14). На диаграммах вертикальными линиями («усами») проиллюстрирован межквартильный интервал (от первого квартиля до третьего квартиля) применительно к каждому этапу регистрации.

Как видно из этих диаграмм, на фоне приема препаратов пазопаниба значимая динамика лабораторных показателей не наблюдалась.

8.7.4.2.2 Индивидуальные изменения

Изменение индивидуальных значений лабораторных показателей рандомизированных добровольцев в процессе исследования проиллюстрировано в приложениях 12.2.10.4, 12.2.10.9, 12.2.10.15 с помощью рекомендованных Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС диаграмм сдвига.

Примечание – На всех диаграммах индивидуальных значений параметров безопасности по горизонтальной оси отложены значения показателей на скрининге, по вертикальной оси – значения этого показателя по завершению исследования. Результаты после приема тестируемого препарата обозначены красным кружками, референтного препарата – синими треугольниками. Положение точки выше линии с наклоном 45° соответствует повышению значения показателя, ниже линии – снижению, на линии – неизменности показателя. Единицы измерения лабораторных показателей – в соответствии с единицами измерения референтных диапазонов.

Как видно из диаграмм сдвига, по всем показателям индивидуальные значения распределены по обе стороны от линии с наклоном 45°, т.е. по большинству показателей явная тенденция повышения, либо тенденция снижения показателей не характерны для сравниваемых препаратов. Исключением были следующие изменения показателей клинического и биохимического анализа крови:

а) после приема исследуемого препарата:

- повышение доли лимфоцитов;

б) после приема препарата сравнения:

- снижение доли базофилов;
- повышение рН мочи.

Однако такие изменения были клинически не значимыми.

8.7.4.2.3 Клинически значимые индивидуальные отклонения

Клинически значимых отклонений в результатах анализов, оцененные как СНЯ/НЯ, не было (приложения 12.2.10.5, 12.2.10.10, 12.2.10.16), т.к. у всех добровольцев результаты лабораторных анализов были в пределах референсных диапазонов.

8.7.5 Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения, затрагивающие безопасность

8.7.5.1 Физикальный осмотр

В соответствии с протоколом состояние здоровья добровольцев врачи-исследователи оценивали на основании объективных данных их физикального обследования на скрининге, в периоды I-IV. Исходно по данным физикального осмотра ни у кого из добровольцев отклонений от нормы не было. В процессе исследования негативная динамика клинической оценки результатов физикального осмотра у добровольцев отсутствовала (индивидуальные результаты физикального осмотра представлены в приложении 12.2.10.19).

8.7.5.2 Основные жизненно важные показатели

8.7.5.2.1 Перечень индивидуальных основных жизненно важных показателей по каждому добровольцу

В периоды исследования фармакокинетики пазопаниба добровольцы были под наблюдением врачей (в период госпитализации и во время визитов в центр) и у них регистрировали – систолическое и диастолическое АД, ЧСС, ЧДД и температура тела. Протоколом были предусмотрены следующие этапы регистрации этих показателей в периоды I-IV:

- 1) до приема ЛП;
- 2) через 2 ч после приема ЛП;
- 3) через 4 ч после приема ЛП;
- 4) через 8 ч после приема ЛП;
- 5) через 12 ч после приема ЛП;
- 6) через 24 ч после приема ЛП;
- 7) через 36 ч после приема ЛП;
- 8) через 48 ч после приема ЛП;

9) через 72 ч после приема ЛП.

Индивидуальные данные регистрации основных жизненно важных показателей добровольцев в процессе исследования представлены в табличном виде в приложении 2.1.1.1.

8.7.5.2.2 Оценка каждого показателя

Каждое измерение жизненно важного показателя врачи-исследователи оценивали как «норма» или НЯ. Отклонением результата измерений от нормальных значений считался выход параметра из диапазона, принятого в настоящем исследовании. Диапазоны нормальных значений основных жизненно важных показателей:

- диастолическое АД – 100-130 мм рт. ст.,
- систолическое АД – 60-85 мм рт. ст.,
- ЧСС – 60-90 уд./мин,
- диастолическое АД – 16-20 в мин,
- температуры тела – не выше 37,0 °С.

Индивидуальные данные о результатах клинической оценки каждого показателя представлены в приложении 2.1.1.1.

Изменение витальных функций в процессе исследования (динамика), а также диапазон их вариации относительно медиан проиллюстрированы в виде графиков с «усами» (приложение 12.2.10.21). На диаграммах вертикальными линиями («усами») проиллюстрирован межквартильный интервал (от первого квартиля до третьего квартиля) основных жизненно важных показателей относительно медианы применительно к каждому визиту. Пунктирными линиями обозначены диапазоны нормальных значений. Как видно из этих диаграмм, в процессе исследования какая-либо динамика (значимое снижение или повышение значений АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела) после применения препаратов пазопаниба не наблюдалась.

У всех добровольцев клинически незначимых отклонений и НЯ не было, т.к. основные жизненно важные показатели на протяжении исследования были в пределах нормы (приложение 12.2.10.22).

8.7.5.3 Результаты ЭКГ в 12 отведениях

Стандартную клиническую процедуру записи электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях проводили на скрининге, по завершению периода II и по завершению периода IV. Врач-исследователь давал клиническую оценку результатам: «норма» или НЯ.

Индивидуальные результаты регистрации ЭКГ и их клинической оценки для каждого добровольца представлены в табличном виде в приложении 12.2.10.23.

Исходно у всех добровольцев результаты ЭКГ были в норме. В процессе исследования данные ЭКГ у добровольцев были без каких-либо клинически значимых отклонений и негативной динамики (приложение 12.2.10.24).

8.7.6 Тест на беременность

Не применимо.

8.7.7 Заключение о безопасности и переносимости

В ходе исследования СНЯ и НЯ не было. Поэтому добровольцев, исключенных из исследования в связи с НЯ/СНЯ, не было.

Четырехкратный прием препаратов пазопаниба натоцак не оказал какого-либо негативного влияния на клиническую оценку показателей морфологического состава периферической крови, уровней ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, показателей общего анализа мочи, основных показателей сердечной деятельности и гемодинамики.

В связи с тем, что побочных эффектов не было, можно утверждать, что в исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость добровольцами препаратов пазопаниба при приеме натоцак.

Вывод: сравниваемые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

8.8 ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА (ЕСЛИ ТАКОВЫЕ БЫЛИ) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения (поправки) в протокол после получения разрешения Минздрава России не вносили. Заблаговременно до начала клинического исследования главный исследователь изучил протокол и дал письменное согласие следовать протоколу.

Отклонения от протокола классифицировали как значительные или как незначительные (подробнее см. протокол). В настоящем исследовании отклонений от протокола не было.

8.9 ПОРЯДОК И ГРАФИК ОТБОРА ОБРАЗЦОВ

Отбор образцов крови осуществлялся до приема препарата (время 0) и через заданные протоколом промежутки времени после приема препарата (Таблица 8.4). Фактическим временем отбора временной точки считалось начало отбора пробы крови.

Таблица 8.4 – График отбора проб крови для фармакокинетического анализа

№ точки	1	2	3	4	5	6	7	8
Время с момента приема ЛП, ч	0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3
№ точки	9	10	11	12	13	14	15	16
Время с момента приема ЛП, ч	3,5	4	4,5	5	6	8	12	24
№ точки	17	18	19					
Время с момента приема ЛП, ч	36	48	72					

Исходную пробу крови отбирали до приема препарата после установки катетера. Установку/снятие катетера и забор крови из вены регистрировали в ИРК добровольцев в каждом периоде исследования. Обработку кубитальных катетеров после забора крови проводили путем промывания их 5,0 мл стерильного физиологического раствора. После забора крови через 12 часов после приема препарата кубитальный катетер удаляли. Отбор образцов крови после снятия катетера (через 24, 36, 48 и 72 ч после приема препарата) осуществляли посредством венепункции.

Допустимая погрешность времени отбора проб крови:

- с 0,334 ч со 6 ч – ± 3 мин,
- с 8 ч до 72 ч – ± 5 мин.

По факту во всех случаях время отбора крови соответствовало протоколу (приложение 12.4.3).

8.10 СБОР, ПРИГОТОВЛЕНИЕ, ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА ОБРАЗЦОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Кровь отбирали в стандартные гепаринизированные пробирки объемом не менее 5 мл. Плазму немедленно отделяли центрифугированием при 2500-3000 оборотах в течение 15 минут. После этого плазму отбирали пипеткой в заранее промаркированные пластиковые криопробирки (основную и запасную) и замораживали при температуре не выше минус 25 °С.

Пробирки с плазмой крови соответствующим образом маркировали с указанием кода (номера) исследования, типа образца – «Плазма», рандомизационного номера добровольца,

периода исследования, номера пробы и относительного времени отбора пробы крови, пробы «А» (аликвоты проб плазмы для анализа) или пробы «В» (контрольные аликвоты проб плазмы).

Собранную плазму до передачи в биоаналитическую лабораторию хранили в исследовательском центре в морозильной камере (по факту при температуре не выше минус 69 °С). Температуру морозильной камеры исследователи регистрировали в температурном листе.

По окончании клинического этапа исследования, все замороженные образцы, полученные во время исследования, были рассортированы по номерам добровольцев в промаркированные полиэтиленовые прозрачные zipированные пакеты, отдельно аликвоты «А» и аликвоты «В». Пакеты, содержащие аликвоты, помещали в контейнер с достаточным количеством сухого льда для транспортировки, чтобы обеспечить поддержание низкотемпературного режима и сохранение образцов в замороженном состоянии во время транспортировки, и передали курьеру с сопроводительной документацией. При транспортировке был контроль температурного режима. Замороженные образцы, содержащиеся в аликвотах «А», были доставлены во внешнюю биоаналитическую лабораторию ООО « [REDACTED] » для фармакокинетического анализа. Всего в лабораторию было передано 4142 криопробирок с замороженной плазмой (в том числе: 4028 шт. от 53 добровольца, завершившего исследование по протоколу, + 114 шт. от добровольцев № 28, 32, 44 за периоды I-II).

8.11 БИОАНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ И ОТЧЕТ О ВАЛИДАЦИИ БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

Определение концентраций активного вещества (пазопаниба) в плазме крови добровольцев проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Внутренний стандарт – тенофовира дизопроксил. Нижний предел количественного определения – 0,025 мкг/мл. Линейный диапазон – 0,02-10,00 мкг/мл. Параметры детектирования (Q1 / Q3 массы, а.е.):

- 438,2 -> 357,1 (пазопаниб – при количественном определении),
- 438,2 -> 342,1 (пазопаниб – при подтверждении специфичности метода),
- 520,2 -> 270,1 (тенофовира дизопроксил).

Исчерпывающая информация об аналитическом методе количественного определения пазопаниба в плазме крови человека и его валидации, аналитических сериях, определенных ВЭЖХ-методом концентрациях (100% образцов) и демонстрационные хроматограммы (от не менее чем 20% субъектов) представлена в отчете о валидации и аналитическом отчете, которые прилагаются к настоящему отчету в виде отдельных документов со своей нумерацией страниц.

9 СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ

Название исследования	Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXXX», Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) при однократном приеме у здоровых добровольцев
Статистическая обработка	ИП Васильев Сергей Васильевич, профессор тел. +7 (903) 552-43-67
Даты начала и окончания статистической части исследования	25.12.23 – [REDACTED]

9.1 ВВЕДЕНИЕ

В настоящем исследовании была изучена фармакокинетика пазопаниба после однократного приема натошак препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия) в сравнении с препаратом Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) и с помощью статистических методов проверена биоэквивалентность этих препаратов. Информация о лекарственных препаратах (описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетика, фармакодинамика) представлена ранее (см. пункт 8.2 настоящего отчета).

9.2 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью статистического анализа были проверка критериев фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) и сравнительная оценка безопасности воспроизведенного лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата.

Задачи статистического анализа:

- 1 Продемонстрировать то, что все добровольцы были отобраны в соответствии с критериями включения/невключения, заданными протоколом, в частности, показать, что на скрининге по результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования добровольцы не имели каких-либо отклонений от нормы.
- 2 Продемонстрировать то, что все запланированные протоколом процедуры обследования выполнены для каждого добровольца в полном объеме.
- 3 Доказать, что по частоте и степени тяжести зарегистрированных НЯ (если были) тестируемый препарат и референтный препарат одинаково безопасны.
- 4 Доказать правильность классификации (клинически не значимые и НЯ) отклонений по лабораторным показателям и витальным функциям от нормы (если имелись).
- 5 Доказать, что тестируемый препарат и референтный препарат одинаково не повлияли (или одинаково повлияли) на результаты лабораторных анализов, витальные функции, результаты ЭКГ.
- 6 На основе данных биоаналитической лаборатории о концентрации активного вещества в плазме крови добровольцев оценить заданные протоколом параметры фармакокинетики тестируемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата.

- 7 Провести статистическое сравнение тестируемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата по основным параметрам фармакокинетики C_{max} , $AUC_{(0-72)}$ и проверить критерии биоэквивалентности.

9.3 ОПИСАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ

Перечень оцениваемых параметров фармакокинетики активного вещества:

- C_{max} – максимальная концентрация активного вещества в плазме крови добровольца;
- t_{max} – время достижения C_{max} ;
- $AUC_{(0-72)}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней временной точки 72 ч (далее по тексту отчета для удобства обозначено $AUC_{(0-t)}$);
- $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;
- $AUC_{(t-\infty)}$ – остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время»;
- k_{el} – константа скорости терминальной элиминации;
- $t_{1/2}$ – период полувыведения;
- MRT – среднее время удержания активного вещества в крови (среднее резидентное время);
- t_{lag} – время от точки 0 до первой точки с концентрацией выше нижнего предела количественного определения;
- показатели относительной биодоступности (f') и относительной степени всасывания (f'') исследуемых препаратов:

$$f' = \frac{AUC_{(0-t)T}}{AUC_{(0-t)R}}$$

$$f'' = \frac{C_{\max(T)}}{C_{\max(R)}}$$

В соответствии с пунктом 49 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 фармакокинетические параметры оценивали с применением внемоделных методов (методы описаны в пунктах 9.5-9.6 настоящего отчета) и камерные модели не применяли.

Обработку данных всех добровольцев, принимавших лекарственный препарат, осуществляли одинаковыми методами.

В соответствии с пунктом 99 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 для анализируемых данных рассчитывали следующие статистические показатели описательной статистики: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, коэффициент вариации, медиана, первый и третий квартиль, разброс (максимальное и минимальное значение).

Фармакокинетические параметры были рассчитаны с использованием специализированной программы *PK Solution 2.0* (приложение 12.1.8.1). Дополнительно для оценки описательной статистики (включая графическую интерпретацию результатов) параметров фармакокинетики использовали специализированный программный комплекс «Биоэквивалентность 2.4» (приложение 12.1.8.1).

9.4 ПОСТРОЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

Расчет фармакокинетических параметров активного вещества и их статистическая обработка были выполнены на основе данных биоаналитической лаборатории ООО « [REDACTED] » о концентрациях пазопаниба, полученных от 56 добровольцев. Популяция для оценки концентраций включала всех рандомизированных добровольцев.

В соответствии с общепринятым в мировой практике порядком, концентрации ниже предела количественного определения ($LLOQ=0,02$ мкг/мл) были заменены на этапе статистической обработки (при расчетах фармакокинетических параметров и дескриптивной статистики) нулевыми значениями.

С учетом этого, а также с учетом фактически зарегистрированного времени взятия проб крови (приложение 12.4.2), были построены индивидуальные фармакокинетические профили активного вещества для исследуемого препарата и препарата сравнения в графическом (приложение 12.2.6.1, 12.2.6.6) и в табличном виде (приложение 12.2.6.2).

Всего было получено 218 индивидуальных фармакокинетических профилей – 212 шт. от 53 добровольцев, завершивших исследование по протоколу, + 6 шт. от трех досрочно исключенных добровольцев за периоды I и II.

Анализ всех данных, представленных в виде таблиц и графиков, свидетельствует о следующем:

- различия в концентрациях активного вещества, измеренных после приема сравниваемых препаратов, не носят систематического характера;
- для индивидуальных значений концентраций пазопаниба характерен сильный разброс данных внутри группы;
- схема отбора образцов была составлена так, что C_{max} не являлась первой точкой на кривой «концентрация – время» – значения t_{max} варьировали в диапазоне 1-24 ч (требование пункта 38 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85);
- добровольцев, у которых концентрация до приема лекарственного препарата превышала 5% от C_{max} , не было (требование пункта 96 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85).

На основе статистической обработки 218 индивидуальных фармакокинетических профилей добровольцев были рассчитаны средние значения концентраций пазопаниба в зависимости от времени после однократного приема препаратов, их стандартные отклонения, коэффициенты вариации и другие статистические показатели (таблицы см. приложение 12.2.6.4).

Диаграммы усредненных фармакокинетических профилей исследуемых препаратов в линейных и логарифмических координатах представлены в приложении 12.2.6.3. Из представленных фармакокинетических кривых видно, что характер зависимости «средняя плазменная концентрация активного вещества - время» для сравниваемых препаратов практически не отличается.

9.5 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ УРАВНЕНИЕ И ЕГО АНАЛИЗ. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРОГРАММЫ РАСЧЕТА

Фармакокинетическое уравнение и порядок его анализа приведены в приложении 12.5.1.

В настоящем исследовании для построения линейной регрессии зависимости «логарифм плазменной концентрации - время» в соответствии с пунктом 38 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 было использовано не менее трех точек с ненулевой концентрацией. Количество точек N_{el} , использованных при линейной регрессии терминального периода, задокументировано в отчете (приложение 12.5.3) и в зависимости от добровольца составило от 3 до 15 шт. Анализ фармакокинетического уравнения (регрессионный анализ) осуществляли с использованием специализированной программы *PK Solution 2.0* (приложение 12.1.8.1).

9.6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЗОВЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ($AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и t_{max}) И МЕТОДОЛОГИЯ ИХ РАСЧЕТОВ

Индивидуальные значения параметров фармакокинетики C_{max} и t_{max} оценивали непосредственно из полученных данных «плазменная концентрация - время». При этом в соответствии с пунктом 47 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 использовали фактическое время отбора образцов. Константу скорости терминальной элиминации k_{el} рассчитывали также непосредственно из полученных данных «плазменная концентрация - время». Порядок расчета индивидуальных значений параметров фармакокинетики активного вещества представлен в приложении 12.5.2.

В случае если данные терминального участка индивидуального фармакокинетического профиля не позволяли провести оценку константы элиминации k_{el} (когда количество точек с ненулевой концентрацией меньше трех или в случае неотрицательного наклона линии регрессии), то параметры, зависящие от элиминации ($t_{1/2}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(t-\infty)}$, MRT), для такого профиля не рассчитывали – в соответствующих таблицах вместо значений следовало ставить прочерк (таких случаев не было).

9.7 ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

В соответствии с пунктом 87 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 процедура статистического сравнения для оценки биоэквивалентности состояла в вычислении параметрических двусторонних 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних фармакокинетических параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ тестируемого и референтного лекарственных препаратов.

Критерии биоэквивалентности – препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененных 90% доверительных интервалов находятся в пределах:

$$80,00\% < f' < 125,00\%,$$

$$80,00\% < f'' < 125,00\%.$$

Протоколом было предусмотрено, что в случае, если значение оцениваемого коэффициента внутрииндивидуальной вариации параметра C_{max} для референтного препарата C_{WR} составит более 30,00%, то, в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от

03.11.2016 № 85, границы эквивалентности для f'' могли быть расширены с учетом полученной оценки C_{WR} , но не более чем до 69,84-143,19%.

Определение степени расширения интервала было основано на внутрииндивидуальной вариабельности, полученной по результатам исследования биоэквивалентности с использованием метода биоэквивалентности в среднем с масштабированием (scaled average bioequivalence) согласно формуле:

$$[U; L] = e^{\pm k \cdot S_{WR}}$$

где U – верхняя граница интервала приемлемости;

L – нижняя граница интервала приемлемости;

k – регуляторная константа, равная 0,760;

S_{WR} – внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений C_{max} препарата сравнения (рассчитывается по результатам дисперсионного анализа).

Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутрииндивидуальной вариабельности не распространялось на f' , границы эквивалентности для которого вне зависимости от вариабельности должны быть ограничены интервалом 80,00-125,00%.

Как показали результаты расчетов (описаны в пункте 9.10 отчета), пазопаниб продемонстрировал высокую вариабельность (для препарата сравнения $CV_{INTRA}=43,49\%$) и поэтому диапазон эквивалентности для f'' был расширен до следующего:

$$72,88\% < f'' < 137,21\%.$$

Точечные оценки показателей биодоступности f' , f'' и границы их 90% двусторонних доверительных интервалов представлены в пункте 9.11 настоящего отчета с точностью до двух знаков после запятой (требование пункта 81 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85).

9.8 ОПИСАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ, ПРОВЕРКА НУЛЕВОЙ И АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ГИПОТЕЗ

Проверяемые статистические гипотезы (нулевая и альтернативная) описаны в приложении 12.1.8.2.

В соответствии с протоколом и пунктом 87 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 при статистической обработке данных был принят уровень значимости $\alpha=5\%$. В связи с этим для отвержения двух нулевых гипотез с установленным уровнем значимости $\alpha=0,05$ использовался $(1-2\alpha)*100\%$ доверительный интервал (90% доверительный интервал).

Статистический анализ параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ проводили в предположении о мультипликативной модели влияния следующих факторов: препарат (*formulation*), период (*period*), последовательность (*sequence*), участник исследования (*subject*). В связи с тем, что добровольцы были госпитализированы не в один день (из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно было провести исследование с участием ограниченного числа субъектов), в соответствии с протоколом и пунктами 93-94 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 дополнительно в статистической модели был учтен фактор «группа одновременно госпитализируемых добровольцев» (*group*). При дисперсионном анализе логарифмически преобразованных параметров фармакокинетики $\ln[AUC_{(0-t)}]$, $\ln[C_{max}]$ для учета фактора «группа одновременно госпитализируемых добровольцев» применялся подход, предполагающий использование следующей общей линейной модели (GLM – General Linear Model) [WHO Guidance Document: FREQUENT DEFICIENCIES IN BIOEQUIVALENCE STUDY PROTOCOLS, 30 November 2020 (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Frequent-Deficiencies_BE-Protocols_Nov2020.pdf):

$$group + sequence + formulation + period(group) + group*sequence + subject(group*sequence) + group*formulation$$

Все учитываемые факторы и взаимодействия рассматривали как фиксированные эффекты.

В соответствии с пунктом 88 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 основные параметры фармакокинетики C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ были прологарифмированы (для всех показателей использовался натуральный логарифм), после чего с полученными значениями логарифмов оперировали как с выборкой нормально распределенных случайных величин.

По результатам дисперсионного анализа рассчитывали: внутрииндивидуальные вариации (*MSE*), точечные оценки (*LSM*) и их 90% доверительные интервалы (*CI*) для различия («тестируемый» минус «референтный») логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров $\ln[AUC_{(0-t)}]$, $\ln[C_{max}]$. Кроме того, рассчитывали коэффициенты внутрииндивидуальной вариации CV_{INTRA} параметров $AUC_{(0-t)}$, C_{max} в исходной шкале:

$$CV_{INTRA} = \sqrt{e^{MSE} - 1}$$

Результаты расчета статистических показателей MSE , LSM , CI представлены в пункте 9.10 настоящего отчета, CV_{INTRA} – в пункте 9.11.

В соответствии с пунктом 88 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 непараметрические методы статистического анализа не применяли.

План статистического анализа был разработан после завершения клинической части исследования и одобрен спонсором до получения результатов из биоаналитической лаборатории. Отклонений от согласованного спонсором плана статистического анализа не было.

9.9 РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДЛЯ РЕФЕРЕНТНОГО И ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАСЧЕТОМ C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$

Для каждого добровольца на основе полученных фармакокинетических профилей были рассчитаны индивидуальные значения параметров фармакокинетики активного вещества, заданные протоколом (перечень показателей был представлен в пункте 9.3 настоящего отчета).

Результаты статистической оценки с помощью описательной статистики параметров фармакокинетики активного вещества, включая индивидуальные и средние значения, см. приложение 12.5.3, обобщенные данные – Таблица 9.1.

Таблица 9.1 – Обобщенные результаты оценки параметров фармакокинетики

Параметр фармакокинетики	Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия)	Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария)
n	109	109
$AUC_{(0-t)}$, мкг·ч/мл	136,53 (65,84)	128,19 (69,25)
$AUC_{(0-\infty)}$, мкг·ч/мл	182,87 (103,74)	161,53 (89,43)
C_{max} , мкг/мл	4,53 (2,09)	4,29 (2,20)
t_{max} , ч	3,00 (2,0-4,0)	4,00 (2,5-4,0)
$t_{1/2}$, ч	33,60 (12,14)	30,78 (9,16)
k_{el} , ч ⁻¹	0,0228 (0,0068)	0,0245 (0,0075)
MRT , ч	49,85 (2,37)	46,08 (13,08)
t_{lag} , ч	0,33 (0,33-0,33)	0,33 (0,33-0,33)

Для t_{max} и t_{lag} приведены медиана (межквартильный интервал), для остальных параметров – средние значения (стандартное отклонение)

Кроме того, для каждого добровольца были оценены значения остаточной площади $AUC_{(t-\infty)}$ под кривой «плазменная концентрация - время» (индивидуальные данные – приложение 12.5.4).

Результаты фармакокинетического анализа свидетельствуют о следующем:

- добровольцев, у которых 5% от C_{max} ниже $LLOQ=0,02$ мкг/мл, не было (требование пункта 70 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85) – индивидуальные значения 5% C_{max} варьировали в диапазоне 0,0211-0,4975 мкг/мл;
- добровольцев с низкими концентрациями (если AUC не превышает 5% от средней геометрической AUC референтного лекарственного препарата, рассчитанной без учета данных субъектов с выбросами) не было (требование пункта 78 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85) – 5% от такой средней геометрической составили 5,38 мкг·ч/мл;
- добровольцев с ненулевой исходной концентрацией анализируемого вещества, превышающей 5 процентов от C_{max} , не было (требование пункта 78 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85).

9.10 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ

В популяцию для статистического анализа и оценки биоэквивалентности вошли 56 чел.

Результаты статистической оценки (описательная статистика) основных фармакокинетических параметров в исходной шкале представлены в приложении 12.5.3, а после их логарифмического преобразования – в приложении 12.5.5. Статистический анализ резко выделяющихся наблюдений (outliers) основных фармакокинетических параметров см. приложение 12.1.8.3.

Рассчитанные по результатам ANOVA значения остаточной (внутрииндивидуальной) вариации MSE параметров $\ln[AUC_{(0-t)}]$, $\ln[C_{max}]$, точечные оценки различий LSM между сравниваемыми препаратами и их параметрические двусторонние 90% доверительные интервалы CI в логарифмической шкале представлены ниже (Таблица 9.2).

Таблица 9.2 – Остаточные вариации и 90% доверительные интервалы для логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров

Действующее вещество: <i>Pazopanib</i> , 400 мг	MSE - остаточная (внутрииндивидуальная) вариация параметра	SE - стандартная ошибка среднего	$t_{\nu, 1-\alpha}$ (1- α) - процентная квантиль t - распределения
Логарифм фармакокинетического параметра:			
$\ln(\text{AUC}_{(0-t)})$	0,167879	0,055552	1,654808
$\ln(C_{\max})$	0,133181	0,049480	1,654808

 $\alpha=0,05$

Разность логарифмов параметра фармакокинетики <i>Pazopanib</i>	Точечная оценка разности логарифмов (Least Squares Mean)	90% доверительный интервал точечной оценки (CI)	
		нижняя граница (CI _L)	верхняя граница (CI _U)
$\ln(\text{AUC}_{(0-t)})_T - \ln(\text{AUC}_{(0-t)})_R$	+0,130160	+0,038231	+0,222089
$\ln(C_{\max})_T - \ln(C_{\max})_R$	+0,105590	+0,023711	+0,187469

Полученные в логарифмической шкале доверительные интервалы были подвергнуты обратному преобразованию для того, чтобы построить искомые доверительные интервалы для отношения средних геометрических в исходных (не преобразованных) единицах измерения (результаты представлены в следующем пункте отчета).

По результатам дисперсионного анализа (приложение 12.1.8.4) была подтверждена высокая вариабельности параметра C_{\max} для референтного препарата – коэффициент внутрииндивидуальной вариации C_{WR} , рассчитанный без учета выбросов (*outliers*), превысил 30% и составил

$$C_{WR} = \sqrt{e^{0,173259} - 1} = 43,49\%$$

При таком значении C_{WR} интервал приемлемости для C_{\max} , рассчитанный в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85, составил 72,88-137,21%.

Для статистической обработки применяли программный пакет SAS® версии 9.4 (приложение 12.1.8.1).

9.11 ТАБЛИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОДОСТУПНОСТИ И

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА – f' , f''

Результаты дисперсионного анализа показателей $AUC_{(0-t)}$, C_{max} после логарифмического преобразования (традиционные таблицы ANOVA, включая результаты статистических тестов на все эффекты), представлены в приложении 12.1.8.4. Вклад факторов «период», «последовательность» в общую вариацию логарифмически преобразованных основных параметров фармакокинетики $AUC_{(0-t)}$, C_{max} был статистически не значимым при $p > 0,05$, а взаимодействия «доброволец (последовательность*группа)» – значимым при $p < 0,001$.

Рассчитанные на основе дисперсионного анализа точечные оценки отношений средних геометрических f' , f'' основных фармакокинетических параметров и их 90% двусторонние доверительные интервалы в исходных (не преобразованных) единицах измерения представлены ниже (Таблица 9.3).

Таблица 9.3 – Результаты оценки критериев биоэквивалентности

Параметр фармакокинетики (Пазораниб)	Коэффициент внутрииндив. вариации CV_{INTRA}	Отношение средних геометрич. μ_T/μ_R	90% ДИ отношения μ_T/μ_R	Интервал приемлемости для 90% ДИ	Диаграмма 90% ДИ μ_T/μ_R
AUC_{0-t} (f')	42,75%	113,90%	103,90 - 124,87%	80,00 - 125,00%	
C_{max} (f'')	37,74%	111,14%	102,40 - 120,62%	72,88 - 137,21%	

Как видно из данных, представленных выше, 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических параметров $AUC_{(0-t)}$, C_{max} не выходят за пределы границ биоэквивалентности, установленных протоколом и Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85. При этом по параметру C_{max} критерии биоэквивалентности выполняются и без расширения границ приемлемости. Следовательно, сравниваемые лекарственные препараты являются биоэквивалентными.

9.12 АНАЛИЗ МОЩНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мощность статистических тестов оценивали с помощью статистической программы NCSS PASS 2021 (приложение 12.1.8.1) при опции «*Equivalence Tests for the Ratio of Two Means in a Higher-Order Cross-Over Design 4x2 (Log-Normal Data)*». Результаты – Таблица 9.4.

Таблица 9.4 – Результаты оценки апостериорной мощности статистических тестов

Объем	Нижняя граница	Верхняя граница	Отноше-	Коэффи- циент
-------	----------------	-----------------	---------	------------------

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

Мощность	выборки (N)	эквивалентности	эквивалентности	ние вариации (μ_T/μ_R)	(CV_{INTRA})	α
тест по $AUC_{(0-t)}$						
0,48617	56	0,8	1,25	1,139	0,4275	0,05
тест по C_{max}						
0,99265	56	0,7288	1,3721	1,1114	0,3774	0,05

По параметру фармакокинетики C_{max} апостериорная мощность теста биоэквивалентности составила более 80,00%. Для параметра $AUC_{(0-t)}$ мощность статистического теста оказалась ниже 80,00% и означает то, что вероятность ошибочного отклонения альтернативной гипотезы H_1 о биоэквивалентности ЛП по параметру $AUC_{(0-t)}$ (в то время как ЛП реально биоэквивалентны) составляет более 20% и не ставит под сомнение сделанный на основе 90% доверительных интервалов вывод о биоэквивалентности препаратов (все критерии биоэквивалентности выполнены).

Следует заметить, что представленные выше результаты оценки мощности статистических тестов носят информативный характер, т.к., с одной стороны, какие-либо действия или решения, в случае мощности менее 80%, ни протоколом, ни Руководством по экспертизе лекарственных средств (ФГБУ НЦЭСМП, 2013), ни Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 для исследований с дизайном, не являющимся адаптивным, не предусмотрены. А с другой стороны, подпункт 8 пункта 2 приложения № 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС требует предусмотреть в структуре отчета таблицы с оценкой мощности.

10 ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое исследование «Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXXX», Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) при однократном приеме у здоровых добровольцев» проведено в РФ в соответствии с протоколом № [REDACTED] версии [REDACTED] от [REDACTED] г., требованиями российского законодательства, Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP).

В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов пазопаниба: исследуемый препарат – Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXXX», Россия) и препарат сравнения, разрешенный к медицинскому применению в России – Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Исследование было проведено по открытой рандомизированной перекрестной схеме с репликативным дизайном (дизайн 2x4x2) посредством определения концентраций пазопаниба у 56 здоровых добровольцев мужского пола после однократного приема внутрь каждого из сравниваемых препаратов (однократная доза 400 мг – 1 таблетка тестируемого препарата или 1 таблетка препарата сравнения) натощак. Концентрации пазопаниба в образцах плазмы крови добровольцев были определены валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Из исследования были досрочно исключены 3 добровольца. Однако полученные от них в периоды I-II пробы крови позволили рассчитать параметры $AUC_{(0-72)}$, C_{max} за эти периоды и иметь данные как по исследуемому препарату, так и по препарату сравнения. Поэтому эти добровольцы были включены в статистический анализ.

На основании полученных данных о зависимости «плазменная концентрация активного вещества - время» для каждого из 56 добровольцев были рассчитаны фармакокинетические параметры, заданные протоколом.

Для исследования биоэквивалентности сравниваемых препаратов использовался подход, основанный на оценке двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических фармакокинетических параметров пазопаниба $AUC_{(0-72)}$, C_{max} . Статистический анализ параметров $AUC_{(0-72)}$, C_{max} проводился в предположении о мультипликативной модели

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

влияния следующих факторов: препарат, период, последовательность, участник исследования. В связи с тем, что добровольцы были госпитализированы не в один день (из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно было провести исследование с участием ограниченного числа субъектов), дополнительно был учтен фактор «группа одновременно госпитализируемых добровольцев». Все учитываемые факторы и их взаимодействия были включены в модель как фиксированные эффекты.

По результатам дисперсионного анализа коэффициент внутрииндивидуальной вариации C_{max} для препарата сравнения, рассчитанный без выбросов, оказался больше 30% ($CV_{WR}=43,49\%$), и тем самым была подтверждена высокая вариабельность препарата сравнения. Поэтому в соответствии с протоколом диапазон эквивалентности для C_{max} был расширен по правилам ЕАЭС.

Рассчитанные по результатам статистического анализа точечные оценки отношений средних геометрических и их 90% доверительные интервалы составили:

Параметр	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности $CV_{INTRA}, \%$	Отношение средних геометрических (μ_T/μ_R)	90% доверительный интервал для μ_T/μ_R	Диапазон биоэквивалентности
$AUC_{(0-72)}$ (f')	42,75%	113,90%	103,90 - 124,87%	80,00 - 125,00%
C_{max} (f'')	37,74%	111,14%	102,40 - 120,62%	72,88 - 137,21%

Полученные результаты удовлетворяют общепринятому критерию биоэквивалентности (границы 90% доверительных интервалов отношений средних геометрических для параметров $AUC_{(0-72)}$, C_{max} должны находиться в диапазоне 80,00-125,00%) и требованиям протокола. Следовательно, биоэквивалентность препарата Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «XXXXXXXXXXXX», Россия) и препарата Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) следует считать установленной.

Оценка безопасности включала анализ НЯ/СНЯ по данным физикального и лабораторного обследования, регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), ЭКГ в 12 отведениях. Серьезных НЯ и НЯ не было. Поэтому добровольцев, исключенных из исследования в связи с НЯ/СНЯ, не было. Четырехкратный прием препаратов пазопаниба натошак не оказал какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови, на уровни ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, на показатели общего анализа мочи, на основные показатели сердечной деятельности и гемодинамики. В связи с тем, что побочных эффектов не было, можно утверждать, что в исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

добровольцами препаратов пазопаниба при приеме натоцак. Таким образом, сравниваемые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

Цель исследования достигнута. Задачи, поставленные протоколом, решены.

Настоящий отчет подготовлен для предоставления в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

11 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГРЛС®. Государственный реестр лекарственных средств. Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc06be17-de50-43d0-b374-6585b970f3ad (дата обращения - 20.01.2024).
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России. Москва, 2014. – 38 с. URL: <https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/38.pdf> (дата обращения - 20.01.2024).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России; 2019. – 250 с. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf> (дата обращения - 20.01.2024).
4. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения пазопаниба в терапии распространенного рака почки // Онкоурология. 2016;12(1):106-114. URL: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114> (дата обращения - 20.01.2024).
5. Волкова М.И., Ольшанская А.С.. Пазопаниб в терапии распространенного почечно-клеточного рака // Медицинский совет, №19, 2018. С. 90-94. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-90-94> (дата обращения - 20.01.2024).
6. In G.K., Hu J.S., Tseng W.W. Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Med Oncol, 2017. URL: <https://doi.org/10.1177/1758834017712963> (дата обращения - 20.01.2024).

12 ПРИЛОЖЕНИЯ

Полный перечень всех приложений отчета об исследовании:

12.1 ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

12.1.1 Протокол и поправки к протоколу

12.1.1.1 Действующая версия протокола

12.1.1.2 Поправки к протоколу

12.1.2 Образец индивидуальной регистрационной карты

12.1.3 Перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для добровольцев и формы информированного согласия

12.1.3.1 Решение Совета по этике при Минздраве России

12.1.3.2 Выписка из протокола заседания независимого этического комитета

12.1.3.3 Информационный листок добровольца с формой информированного согласия

12.1.4 Перечень и характеристики исследователей

12.1.4.1 Резюме главного исследователя

12.1.4.2 Резюме со-исследователей

12.1.5 Перечни кодов добровольцев, получавших препараты разных серий

12.1.6 Схема рандомизации и коды

12.1.7 Отчет об аудите и сертификаты аудиторов

12.1.8 Документация по статистическим методам

12.1.8.1 Сведения об используемом специальном программном обеспечении

12.1.8.2 Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы

12.1.8.3 Анализ резко выделяющихся наблюдений (outliers)

12.1.8.4 Таблицы дисперсионного анализа основных фармакокинетических параметров после их логарифмического преобразования (листинги SAS®)

12.1.9 Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества

12.1.9.1 Референсные значения лабораторных показателей

12.1.10 Публикации, базирующиеся на данном исследовании

12.1.11 Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете

12.1.12 Брошюра исследователя

- 12.1.13 Инструкция по медицинскому применению препарата сравнения (с изменениями)
- 12.1.14 Документы на исследуемый препарат
- 12.1.15 Документы на препарат сравнения
- 12.1.16 Разрешение на проведение клинического исследования
- 12.1.17 Список основных процедур исследования и периодичность их проведения
- 12.2 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 12.2.1 Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования
 - 12.2.2 Распределение добровольцев по статусу в исследовании
 - 12.2.3 Отклонения от протокола
 - 12.2.4 Добровольцы, которых исключили из анализа
 - 12.2.5 Демографические данные и другие исходные характеристики добровольцев
 - 12.2.5.1 Индивидуальные демографические и антропометрические характеристики добровольцев
 - 12.2.5.2 Индивидуальные данные медицинского и аллергологического анамнеза добровольцев, их анамнеза жизни
 - 12.2.6 Данные о концентрации лекарственного средства
 - 12.2.6.1 Индивидуальные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непреобразованных и в логарифмических координатах
 - 12.2.6.2 Таблицы индивидуальных концентраций активного вещества
 - 12.2.6.3 Усредненные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непреобразованных и в логарифмических координатах
 - 12.2.6.4 Таблицы средних концентраций активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения
 - 12.2.6.5 Индивидуальные данные о концентрациях активного вещества, полученные от исключенных добровольцев
 - 12.2.6.6 Сводные диаграммы индивидуальных фармакокинетических профилей
 - 12.2.7 Данные об индивидуальной эффективности
 - 12.2.8 Перечень нежелательных явлений (по каждому добровольцу)
 - 12.2.9 Данные серьезных нежелательных явлений
 - 12.2.10 Перечень индивидуальных показателей лабораторных и инструментальных исследований добровольцев
 - 12.2.10.1 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (начало)

- 12.2.10.2 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение – лейкоцитарная формула)
- 12.2.10.3 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей клинического анализа крови
- 12.2.10.4 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей клинического анализа крови
- 12.2.10.5 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах клинического анализа крови рандомизированных добровольцев
- 12.2.10.6 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (начало)
- 12.2.10.7 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение)
- 12.2.10.8 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей биохимического анализа крови
- 12.2.10.9 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей биохимического анализа крови
- 12.2.10.10 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах биохимического анализа крови рандомизированных добровольцев
- 12.2.10.11 Индивидуальные результаты серологических тестов
- 12.2.10.12 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (начало)
- 12.2.10.13 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (продолжение – микроскопия осадка)
- 12.2.10.14 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения количественных показателей общего анализа мочи
- 12.2.10.15 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения количественных показателей общего анализа мочи
- 12.2.10.16 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах общего анализа мочи рандомизированных добровольцев
- 12.2.10.17 Индивидуальные результаты тестов на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче
- 12.2.10.18 Индивидуальные результаты теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе
- 12.2.10.19 Индивидуальные результаты физикального обследования добровольцев
- 12.2.10.20 Индивидуальные результаты измерений основных жизненно важных показателей и их клиническая оценка

- 12.2.10.21 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения основных жизненно важных показателей в периоды исследования фармакокинетики
- 12.2.10.22 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах измерений основных жизненно важных показателей рандомизированных добровольцев
- 12.2.10.23 Индивидуальные результаты регистрации ЭКГ в 12 отведениях и их клиническая оценка
- 12.2.10.24 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах регистрации ЭКГ в 12 отведениях рандомизированных добровольцев
- 12.2.10 Индивидуальные данные о сопутствующей терапии добровольцев с НЯ/СНЯ
- 12.3 ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ
 - 12.3.1 ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений
 - 12.3.2 Другие ИРК, представленные на рассмотрение
- 12.4 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 12.4.1 График прохождения добровольцами этапов исследования (график визитов)
 - 12.4.2 Тайминг приема ЛП и отбора проб (таблица регистрации времени приема ЛП и взятия проб крови добровольцев)
 - 12.4.3 Перечень имевших место отклонений в графике отбора проб крови
 - 12.4.4 Индивидуальные данные о принятой дозе пазопаниба
- 12.5 ФАРМАКОКИНЕТИКА
 - 12.5.1 Порядок анализа фармакокинетического уравнения
 - 12.5.2 Порядок расчета фармакокинетических параметров
 - 12.5.3 Таблица индивидуальных значений фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения
 - 12.5.4 Результаты оценки остаточной площади
 - 12.5.5 Таблицы индивидуальных значений логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения
 - 12.5.6 Таблицы индивидуальных значений фармакокинетических параметров досрочно исключенных из исследования добровольцев

Отчет о валидации и аналитический отчете прилагаются к настоящему отчету в виде отдельных документов со своей нумерацией страниц.

12.1 ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

12.1.1 Протокол и поправки к протоколу

12.1.1.1 Действующая версия протокола

(из примера изъято)

12.1.1.2 Поправки к протоколу

После получения разрешения на проведение клинического исследования (№ [REDACTED] от [REDACTED]) поправки в протокол (версия [REDACTED] от [REDACTED]) не вносились.

12.1.2 Образец индивидуальной регистрационной карты

(из примера изъято)

12.1.3 Перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для добровольцев и формы информированного согласия

12.1.3.1 Решение Совета по этике при Минздраве России

(из примера изъято)

12.1.3.2 Выписка из протокола заседания независимого этического комитета

(из примера изъято)

12.1.3.3 Информационный листок добровольца с формой информированного согласия

(из примера изъято)

12.1.4 Перечень и характеристики исследователей

12.1.4.1 Резюме главного исследователя

(из примера изъято)

12.1.4.2 Резюме со-исследователей

(из примера изъято)

12.1.5 Перечни кодов добровольцев, получавших препараты разных серий

Не применимо.

12.1.6 Схема рандомизации и коды

Рандом. №	Группа	Последовательность	Период 1	Период 2	Период 3	Период 4
01	1	TRTR	T	R	T	R
02	2	RTRT	R	T	R	T
03	2	RTRT	R	T	R	T
04	1	TRTR	T	R	T	R
05	2	RTRT	R	T	R	T
06	2	RTRT	R	T	R	T
07	1	TRTR	T	R	T	R
08	1	TRTR	T	R	T	R
09	2	RTRT	R	T	R	T
10	1	TRTR	T	R	T	R
11	2	RTRT	R	T	R	T
12	1	TRTR	T	R	T	R
13	1	TRTR	T	R	T	R
14	1	TRTR	T	R	T	R
15	2	RTRT	R	T	R	T
16	2	RTRT	R	T	R	T
17	2	RTRT	R	T	R	T
18	2	RTRT	R	T	R	T
19	1	TRTR	T	R	T	R
20	1	TRTR	T	R	T	R

(продолжение таблицы изъято)

12.1.7 Отчет об аудите и сертификаты аудиторов

Не применимо, т.к. аудита не было.

12.1.8 Документация по статистическим методам

12.1.8.1 Сведения об используемом специальном программном обеспечении

Наименование продукта	Разработчик или право-обладатель	Статус продукта	Описание продукта или руководство пользователя	Ссылка для скачивания (актуальность на [REDACTED])
SAS® версии 9.4 (SAS®/STAT ver. 15.1)	SAS Institute Inc. (USA)	Commercial software	http://documentation.sas.com/?cdcId=pgmsascdc&dcVersion=9.4_3.3&docsetId=procstat&docsetTarget=titlepage.htm&locale=ru	https://welcome.oda.sas.com/login
Биоэквивалентность 2.4 (x32)	Васильев С.В. (Россия)	Proprietary software	Краткое описание – http://биостатистика.рф/page31.html , http://биостатистика.рф/page3.html	Программа – N/A, отчетные формы – http://биостатистика.рф/files/samples.pdf
PK Solution 2.0 (x32)	Summit Research Services (USA)	Commercial software	Краткое описание – https://web.archive.org/web/20110719235952/http://www.summitpk.com/pksolutions/pksolutions.htm , руководство пользователя – https://web.archive.org/web/20160418182131/http://summitpk.com/files/PKS_UserGuide.pdf	https://web.archive.org/web/20110720000514/http://www.summitpk.com/archive.htm
PASS 2021 (x64)	NCSS, LLC (USA)	Commercial software (shareware)	Краткое описание – https://www.ncss.com/software/pass/ , электронный учебник компании NCSS – https://www.ncss.com/software/pass/pass-documentation/	https://www.ncss.com/download/pass/free-trial/

12.1.8.2 Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы

Гипотеза о биоэквивалентности формулируется в терминах отношения сравниваемых параметров:

- нулевая гипотеза об отсутствии биоэквивалентности:

$$H_0: (G_T / G_R) \leq L \text{ или } (G_T / G_R) \geq U$$

- соответствующая альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности:

$$H_A: L < (G_T / G_R) < U$$

где L и U – нижняя и верхняя границы биоэквивалентности,

G_T и G_R – средние геометрические значения анализируемого параметра фармакокинетики в исходной шкале для исследуемого препарата и препарата сравнения соответственно,

(G_T / G_R) – анализируемый показатель биодоступности (f' или f'').

В соответствии с пунктом 87 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 для проверки гипотезы биоэквивалентности используют 90-процентные доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата. Такой подход равносильен двум односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о бионеквивалентности), описанная Schuirmann et al (*TOST - two one-sided tests*):

$$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq Q_1$$

$$H_{11}: \mu_T - \mu_R > Q_1$$

и

$$H_{02}: \mu_T - \mu_R \geq Q_2$$

$$H_{12}: \mu_T - \mu_R < Q_2$$

где Q_1 – нижняя граница допустимых различий в логарифмической шкале;

Q_2 – верхняя граница допустимых различий в логарифмической шкале;

$$Q_1 = \ln(L) \text{ и } Q_2 = \ln(U)$$

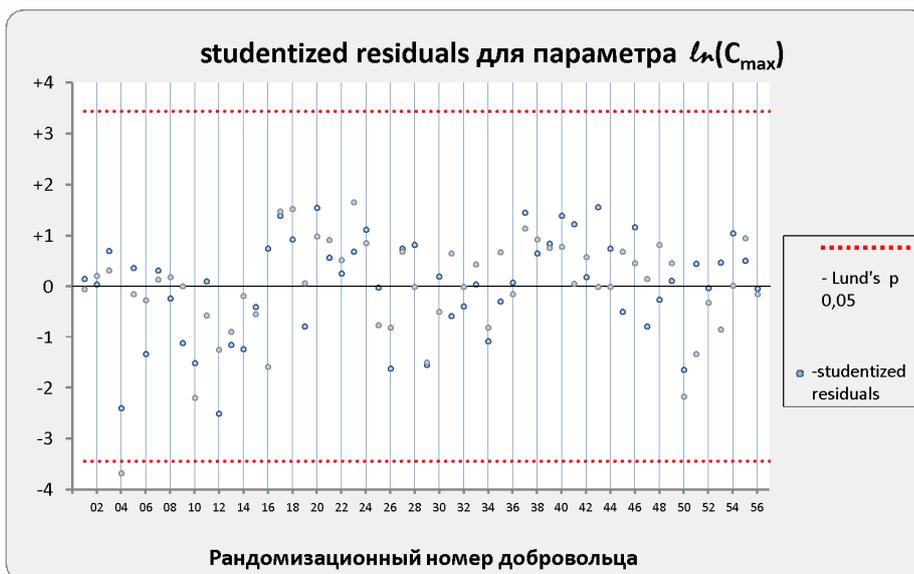
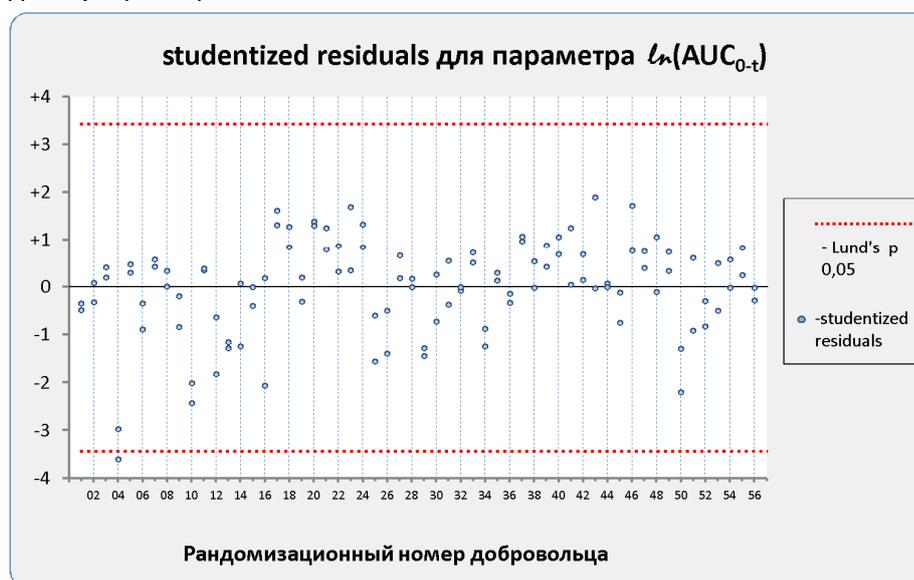
μ_T и μ_R – средние значения логарифмически преобразованного параметра фармакокинетики ($\ln AUC_{(0-t)}$ или $\ln C_{max}$) для исследуемого препарата и для препарата сравнения соответственно.

12.1.8.3 Анализ резко выделяющихся наблюдений (outliers)

В соответствии с Методическими указаниями «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» (2008 г.) и пунктом 92 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 для выявления резко выделяющихся результатов наблюдений (outliers)¹ были построены графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных на среднее значение и нормированных на стандартное отклонение) логарифмов основных фармакокинетических параметров отдельно для исследуемого препарата и для препарата сравнения (представлены ниже).

Исследуемый препарат: Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

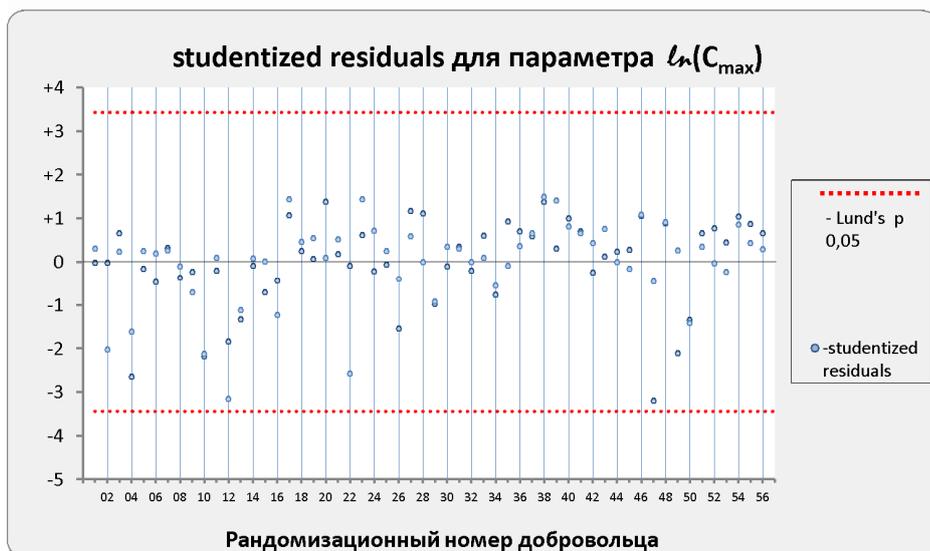
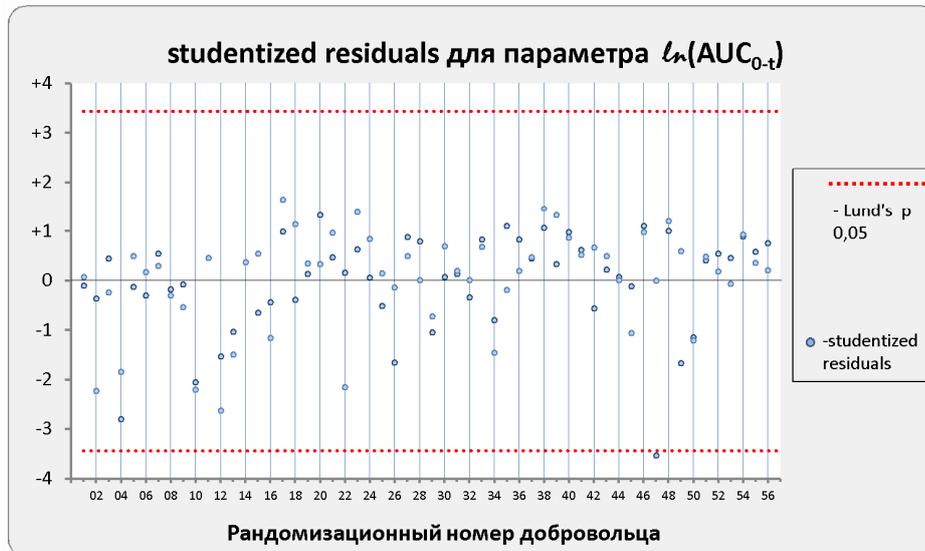
Действующее вещество: Pazopanib



¹ Другое название – «студентизированные остатки» (studentized residual)

Препарат сравнения: Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария)

Действующее вещество: Разораниб



Графики наглядно иллюстрируют симметричное расположение стандартизованных различий относительно оси абсцисс. Толерантные границы стандартизованных различий (на диаграммах обозначены *Lund's p 0,05*) были рассчитаны в соответствии с рекомендациями [Lund R.E. Tables for an approximate test for outliers in linear models // Technometrics, 1975. V. 17, № 4, P. 473-476] и в настоящем исследовании составили $\pm 3,44$. В большинстве случаев не было выявлено резко отличающихся индивидуальных различий – стандартизованные различия не выходят за пределы толерантных границ.

За пределы толерантных границ вышли три значения (0,7% случаев):

- $\ln[AUC_{(0-t)}]_T$ у добровольца № 04 в период 3 после приема тестируемого препарата;

- $\ln[(C_{\max})_T]$ у добровольца № 04 в период 3 после приема тестируемого препарата;
- $\ln[(AUC_{(0-t)})_R]$ у добровольца № 47 в период 1 после приема референтного препарата.

Резко выделяющиеся наблюдения учитывали:

- при проверке признака «незначительная плазменная концентрация», заданного подпунктом «а» пункта 78 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (при расчете средней геометрической параметра $AUC_{(0-t)}$ после приема препарата сравнения без учета выбросов);
- при подтверждении высокой вариабельности препарата сравнения в соответствии с пунктом 106 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (при расчете внутрииндивидуальной (остаточной) вариации CV_{WR} для препарата сравнения без выбросов).

12.1.8.4 Таблицы дисперсионного анализа основных фармакокинетических параметров после их логарифмического преобразования (листинги SAS)

Результаты дисперсионного анализа логарифма AUC(0-t) (Pazopanib 400 mg, fast)

The GLM Procedure

Dependent Variable: _lnAUC0_t

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	63	65.14311893	1.03401776	6.16	<.0001
Error	154	25.85338442	0.16787912		
Corrected Total	217	90.99650335			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	_lnAUC0_t Mean
0.715886	8.683142	0.409731	4.718690

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
sequence	1	1.72085250	1.72085250	10.25	0.0017
group	1	2.09874595	2.09874595	12.50	0.0005
formulation	1	0.92160226	0.92160226	5.49	0.0204
subject(sequence*group)	52	58.12221081	1.11773482	6.66	<.0001
period(group)	6	1.01678341	0.16946390	1.01	0.4213
sequence*group	1	0.19249321	0.19249321	1.15	0.2859
formulation*group	1	0.26229690	0.26229690	1.56	0.2132

Tests of Hypotheses Using the Type III MS for subject(sequence*group) as an Error Term

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
sequence	1	1.72085250	1.72085250	1.54	0.2202

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
ABE for parametr	0.13015984	0.05555250	2.34	0.0204

The GLM Procedure
Least Squares Means

formulation	_lnAUC0_t LSMEAN	H0:LSMean1=LSMean2
		Pr > t
R	4.65617779	0.0204
T	4.78633763	

formulation	_lnAUC0_t LSMEAN	90% Confidence Limits	
R	4.656178	4.590741	4.721615
T	4.786338	4.720901	4.851774

Least Squares Means for Effect formulation

i	j	Difference Between Means	90% Confidence Limits for LSMean(i)-LSMean(j)	
2	1	0.130160	0.038231	0.222089

Created by Sergey Vasiliev in SAS ver. 9.4

Результаты дисперсионного анализа логарифма Cmax (Pazopanib 400 mg, fast)

The GLM Procedure

Dependent Variable: _InCmax

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	63	60.44646164	0.95946765	7.20	<.0001
Error	154	20.50980110	0.13318053		
Corrected Total	217	80.95626274			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	_InCmax Mean
0.746656	27.35401	0.364939	1.334134

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
sequence	1	0.76502005	0.76502005	5.74	0.0177
group	1	2.42539283	2.42539283	18.21	<.0001
formulation	1	0.60650982	0.60650982	4.55	0.0344
subjec(sequen*group)	52	54.52378286	1.04853429	7.87	<.0001
period(group)	6	0.52777778	0.08796296	0.66	0.6817
sequence*group	1	0.33117628	0.33117628	2.49	0.1169
formulation*group	1	0.42829095	0.42829095	3.22	0.0749

Tests of Hypotheses Using the Type III MS for subjec(sequen*group) as an Error Term

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
sequence	1	0.76502005	0.76502005	0.73	0.3969

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
ABE for parametr	0.10559033	0.04947953	2.13	0.0344

The GLM Procedure
Least Squares Means

formulation	_InCmax LSMEAN	H0:LSMean1=LSMean2	
			Pr > t
R	1.28795510		0.0344
T	1.39354543		

formulation	_InCmax LSMEAN	90% Confidence Limits	
R	1.287955	1.229672	1.346238
T	1.393545	1.335262	1.451829

Least Squares Means for Effect formulation			
i	j	Difference Between Means	90% Confidence Limits for LSMean(i)-LSMean(j)
2	1	0.105590	0.023711 0.187469

Created by Sergey Vasiliev in SAS ver. 9.4

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Как видно из представленных выше данных, вклад факторов «период», «последовательность» в общую вариацию логарифмически преобразованных основных параметров фармакокинетики $AUC_{(0-t)}$, C_{max} был статистически не значимым при $p > 0,05$, а взаимодействия «доброволец (последовательность*группа)» – значимым при $p < 0,001$.

Оценка внутрииндивидуальной вариации логарифма C_{max} для препарата сравнения (Pazopanib 400 mg, fast) без учета выбросов**The GLM Procedure**Dependent Variable: **_InCmax**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	59	40.29017439	0.68288431	3.94	<.0001
Error	49	8.48969183	0.17325902		
Corrected Total	108	48.77986623			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	_InCmax Mean
0.825959	32.47247	0.416244	1.281836

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
group	1	2.47899643	2.47899643	14.31	0.0004
subject(sequen*group)	52	36.08134514	0.69387202	4.00	<.0001
period(group)	4	0.50067737	0.12516934	0.72	0.5808

Created by Sergey Vasiliev in SAS ver. 9.4

При расчете остаточной (внутрииндивидуальной) вариации параметра C_{max} для препарата сравнения резко выделяющиеся наблюдения были исключены. Это означает, что полученная по результатам дисперсионного анализа остаточная вариация MSE не обусловлена выбросами.

Так как по результатам ANOVA

$$MSE = 0,173259 > \ln(1 + 0,3^2) = 0,086178$$

(т.е. $CV_{INTRA} > 30\%$), то высокая вариабельность препарата сравнения доказана.

12.1.9 Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества**12.1.9.1 Референсные значения лабораторных показателей**

(из примера изъято)

12.1.10 Публикации, базирующиеся на данном исследовании

Не применимо.

12.1.11 Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете

Не применимо.

12.1.12 Брошюра исследователя

(из примера изъято)

12.1.13 Инструкция по медицинскому применению препарата сравнения (с изменениями)

(из примера изъято)

12.1.14 Документы на исследуемый препарат

(из примера изъято)

12.1.15 Документы на препарат сравнения

(из примера изъято)

12.1.16 Разрешение на проведение клинического исследования

(из примера изъято)

12.1.17 Список основных процедур исследования и периодичность их проведения

Процедура		Получение информированного согласия, сбор анамнеза, демографические и антропометрические показатели	Физикальный осмотр	Оценка наличия сопутствующей	Клинический анализ мочи	Клинический и биохимический анализ крови	Анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg, anti-HCV	Измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела	Регистрация ЭКГ	Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче	Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе или в слюне	Прием препарата	Отбор образцов крови для определения концентраций активных веществ	Регистрация НЯ		
Дни исследования	Скрининг (за 1-14 дней до 1-й госпитализации)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			
	Период 1 (1-4 день)	Время после приема препарата (ч)	0	✓	✓				✓		✓	✓	✓	✓		
			0.334											✓	✓	
			0.667												✓	✓
			1												✓	✓
			1.5												✓	✓
			2							✓					✓	✓
			2.5												✓	✓
			3												✓	✓
			3.5												✓	✓
			4							✓					✓	✓
			4.5												✓	✓
			5												✓	✓
			6												✓	✓
			8							✓					✓	✓
			12							✓					✓	✓
24		✓					✓					✓	✓			
36		✓					✓					✓	✓			
48		✓					✓					✓	✓			
72		✓					✓					✓	✓			
Отмывка (14 суток)																

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Процедура		Получение информированного согласия, сбор анамнеза, демографические и антропометрические показатели	Физикальный осмотр	Оценка наличия сопутствующей	Клинический анализ мочи	Клинический и биохимический анализ крови	Анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg, anti-HCV	Измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела	Регистрация ЭКГ	Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче	Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе или в слюне	Прием препарата	Отбор образцов крови для определения концентраций активных веществ	Регистрация НЯ
		0	✓	✓				✓		✓	✓	✓	✓	✓
		0.334											✓	✓
		0.667											✓	✓
		1											✓	✓
		1.5											✓	✓
		2						✓					✓	✓
		2.5											✓	✓
		3											✓	✓
		3.5											✓	✓
		4						✓					✓	✓
		4.5											✓	✓
		5											✓	✓
		6											✓	✓
		8						✓					✓	✓
		12						✓					✓	✓
		24	✓					✓					✓	✓
		36	✓					✓					✓	✓
		48	✓					✓					✓	✓
		72	✓		✓	✓		✓	✓				✓	✓
Отмывка (14 суток)														

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Дни исследования		Процедура		Получение информированного согласия, сбор анамнеза, демографические и антропометрические показатели	Физикальный осмотр	Оценка наличия сопутствующей	Клинический анализ мочи	Клинический и биохимический анализ крови	Анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg, anti-HCV	Измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела	Регистрация ЭКГ	Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче	Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе или в слюне	Прием препарата	Отбор образцов крови для определения концентраций активных веществ	Регистрация НЯ
		Период 3 (29-32 день)	Время после приема препарата (ч)													
	0		✓		✓				✓			✓		✓		✓
	0.334											✓			✓	✓
	0.667														✓	✓
	1														✓	✓
	1.5														✓	✓
	2								✓						✓	✓
	2.5														✓	✓
	3														✓	✓
	3.5														✓	✓
	4								✓						✓	✓
	4.5														✓	✓
	5														✓	✓
	6														✓	✓
	8								✓						✓	✓
	12								✓						✓	✓
	24		✓						✓						✓	✓
	36		✓						✓						✓	✓
	48		✓						✓						✓	✓
	72		✓						✓						✓	✓
Отмывка (14 суток)																

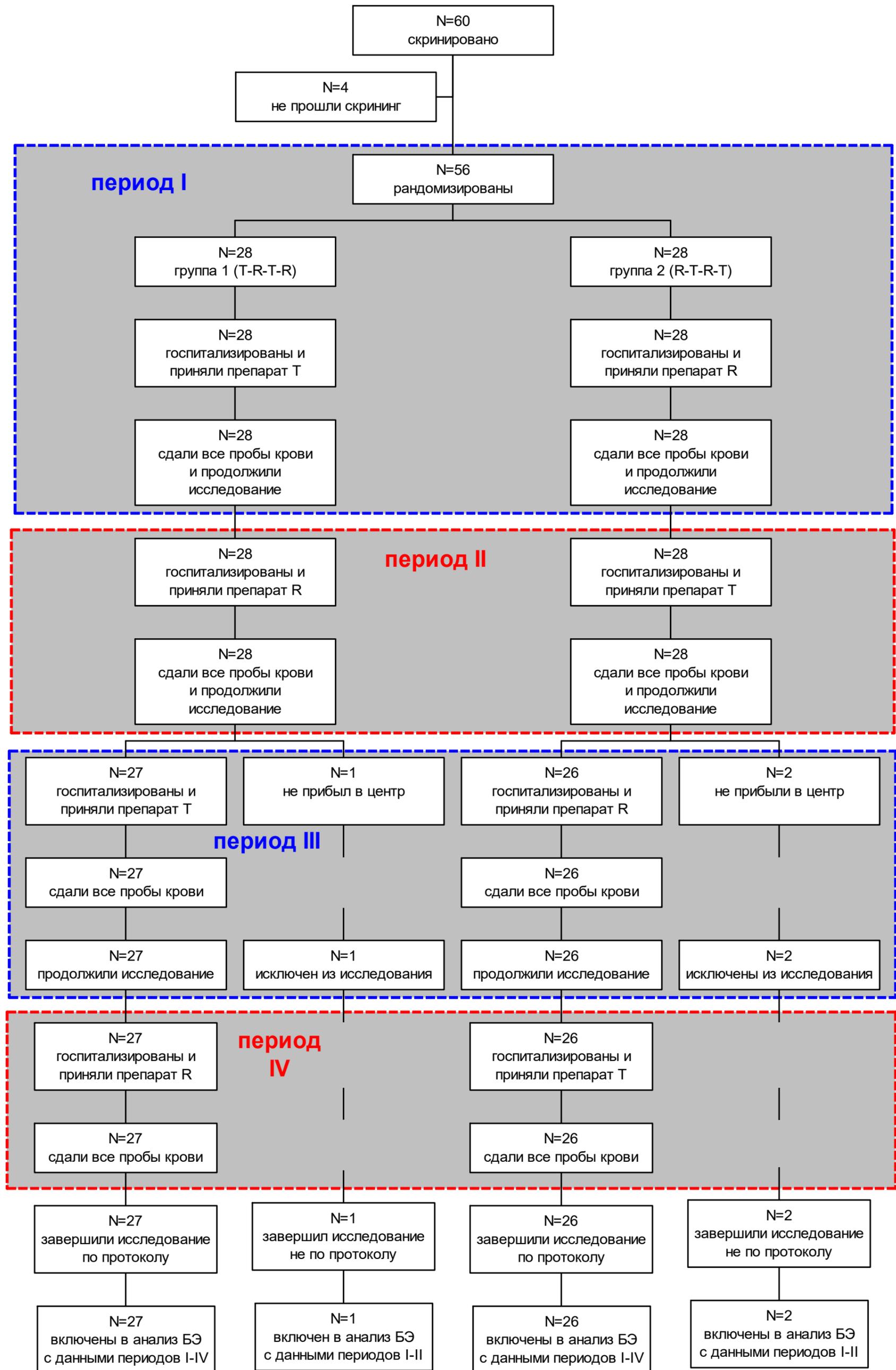
Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Процедура		Получение информированного согласия, сбор анамнеза, демографические и антропометрические показатели	Физикальный осмотр	Оценка наличия сопутствующей	Клинический анализ мочи	Клинический и биохимический анализ крови	Анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg, anti-HCV	Измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела	Регистрация ЭКГ	Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче	Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе или в слюне	Прием препарата	Отбор образцов крови для определения концентраций активных веществ	Регистрация НЯ	
															Дни исследования
Визит преждевременного завершения исследования		Время после приема препарата (ч)													
		0		✓	✓				✓		✓	✓	✓	✓	
		0.334												✓	✓
		0.667												✓	✓
		1												✓	✓
		1.5												✓	✓
		2							✓					✓	✓
		2.5												✓	✓
		3												✓	✓
		3.5												✓	✓
		4							✓					✓	✓
		4.5												✓	✓
		5												✓	✓
		6												✓	✓
		8							✓					✓	✓
12							✓					✓	✓		
24		✓					✓					✓	✓		
36		✓					✓					✓	✓		
48		✓					✓					✓	✓		
72		✓			✓	✓	✓	✓				✓	✓		

12.2 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ**12.2.1 Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования**

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Группа	Дата приема ЛП (количество отобранных проб крови)				Дата завершения	Причина исключения
				период I	период II	период III	период IV		
1	28	АИГ	T-R-T-R	26.06.23 (19)	10.07.23 (19)	- (0)	- (0)	23.07.23	Критерий досрочного исключения № 1 (отзыв ИС)
2	32	ХАА	R-T-R-T	28.06.23 (19)	12.07.23 (19)	- (0)	- (0)	25.07.23	Критерий досрочного исключения № 1 (отзыв ИС)
3	44	БАЕ	R-T-R-T	28.06.23 (19)	12.07.23 (19)	- (0)	- (0)	25.07.23	Критерий досрочного исключения № 1 (отзыв ИС)

12.2.2 Распределение добровольцев по статусу в исследовании



12.2.3 Отклонения от протокола

Отклонений не было.

12.2.4 Добровольцы, которых исключили из анализа

Не применимо, т.к. данные о концентрациях пазопаниба, полученные от досрочно исключенных добровольцев (3 чел.), использовались при фармакокинетическом и статистическом анализах.

12.2.5 Демографические данные и другие исходные характеристики добровольцев

12.2.5.1 Индивидуальные демографические и антропометрические характеристики добровольцев

Примечание – этническая принадлежность (кодировка): 1 - европеоидная, 2 - монголоидная, 3 - негроидная, 4 - другая

№ п/п	Рандомиз. №	Инициалы	Пол	Этническая принадлежность	Дата рождения	Дата скрининга	Возраст, полных лет на дату скрининга	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²
1	01	МАО	М	1	12.07.92	22.06.23	30	170	69,0	23,9
2	02	МГФ	М	1	09.03.86	19.06.23	37	174	70,0	23,1
3	03	КАМ	М	1	19.10.03	20.06.23	19	184	72,0	21,3
4	04	РВА	М	1	28.08.96	20.06.23	26	169	67,0	23,5
5	05	ГББ	М	1	23.09.99	19.06.23	23	179	86,0	26,8
6	06	КВВ	М	1	23.01.92	20.06.23	31	183	79,0	23,6
7	07	РИН	М	1	29.06.91	20.06.23	31	178	87,0	27,5
8	08	АРН	М	1	07.02.89	19.06.23	34	180	80,0	24,7
9	09	МДИ	М	1	09.08.88	19.06.23	34	186	86,0	24,9
10	10	ТРА	М	1	08.11.90	19.06.23	32	189	100,0	28,0
11	11	АНО	М	1	01.06.92	22.06.23	31	178	68,0	21,5
12	12	ЩВВ	М	1	06.12.86	19.06.23	36	183	86,5	25,8
13	13	ЩОВ	М	1	20.11.84	21.06.23	38	179	80,0	25,0
14	14	ЧРС	М	1	16.06.86	20.06.23	37	177	74,0	23,6
15	15	УДИ	М	1	04.05.91	22.06.23	32	172	63,0	21,3
16	16	ВЕА	М	1	14.02.82	20.06.23	41	184	86,0	25,4
17	17	ДАМ	М	1	28.12.87	19.06.23	35	185	70,0	20,5

(продолжение таблицы изъято)

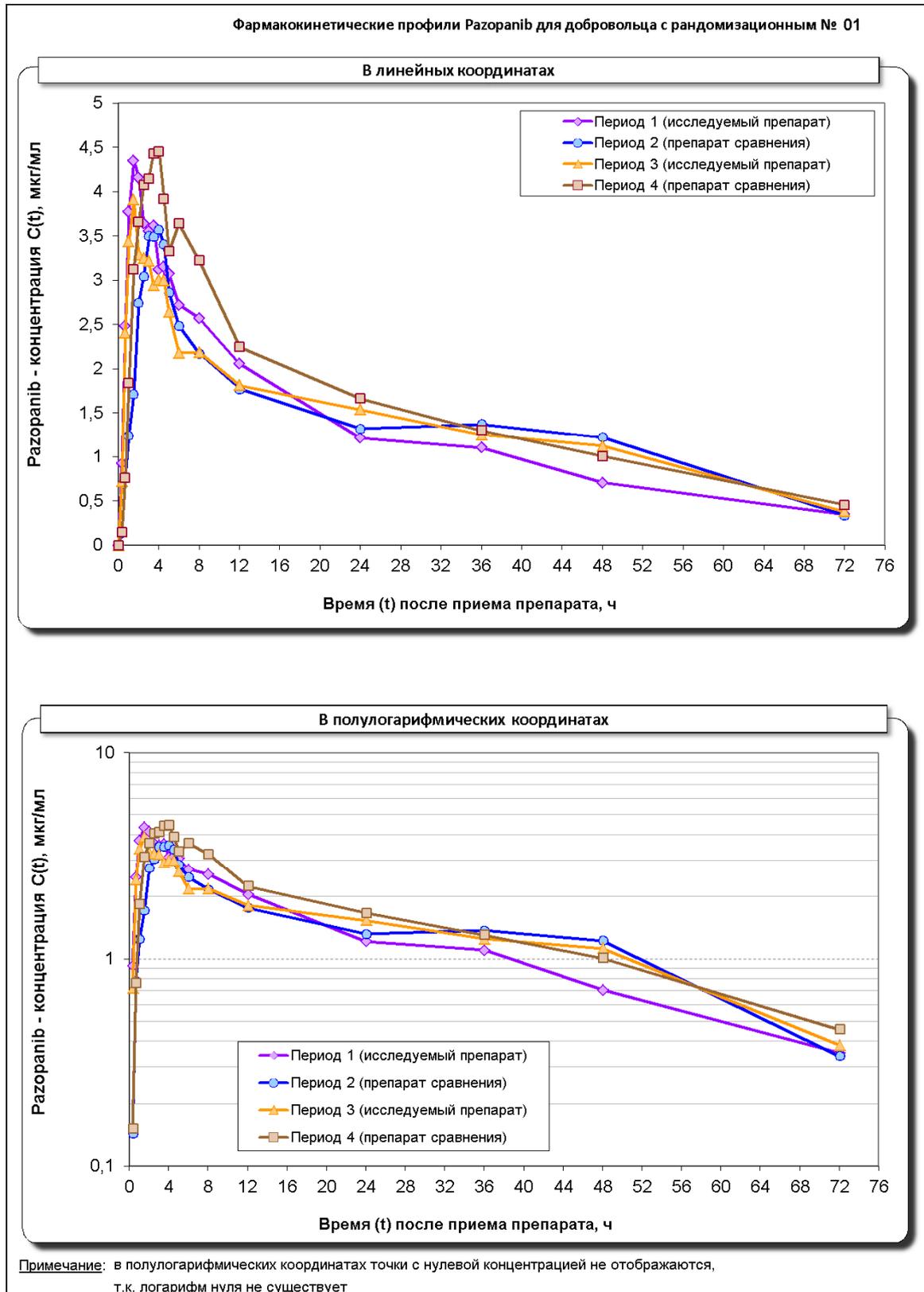
12.2.5.2 Индивидуальные данные медицинского и аллергологического анамнеза добровольцев, их анамнеза жизни

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Прием лекарственных препаратов в течение последних 14 дней	Отягощенный аллергологический анамнез	Непереносимость лекарств	Курит-сигарет в день (0 - если не курит)	Кол-во употребляемых единиц алкоголя в неделю
1	01	МАО	нет	нет	нет	0	0
2	02	МГФ	нет	нет	нет	0	0
3	03	КАМ	нет	нет	нет	0	0
4	04	РВА	нет	нет	нет	0	0
5	05	ГББ	нет	нет	нет	0	0
6	06	КВВ	нет	нет	нет	0	0
7	07	РИН	нет	нет	нет	0	0
8	08	АРН	нет	нет	нет	0	0
9	09	МДИ	нет	нет	нет	0	0
10	10	ТРА	нет	нет	нет	0	0
11	11	АНО	нет	нет	нет	0	0
12	12	ЩВВ	нет	нет	нет	0	0

(продолжение таблицы изъято)

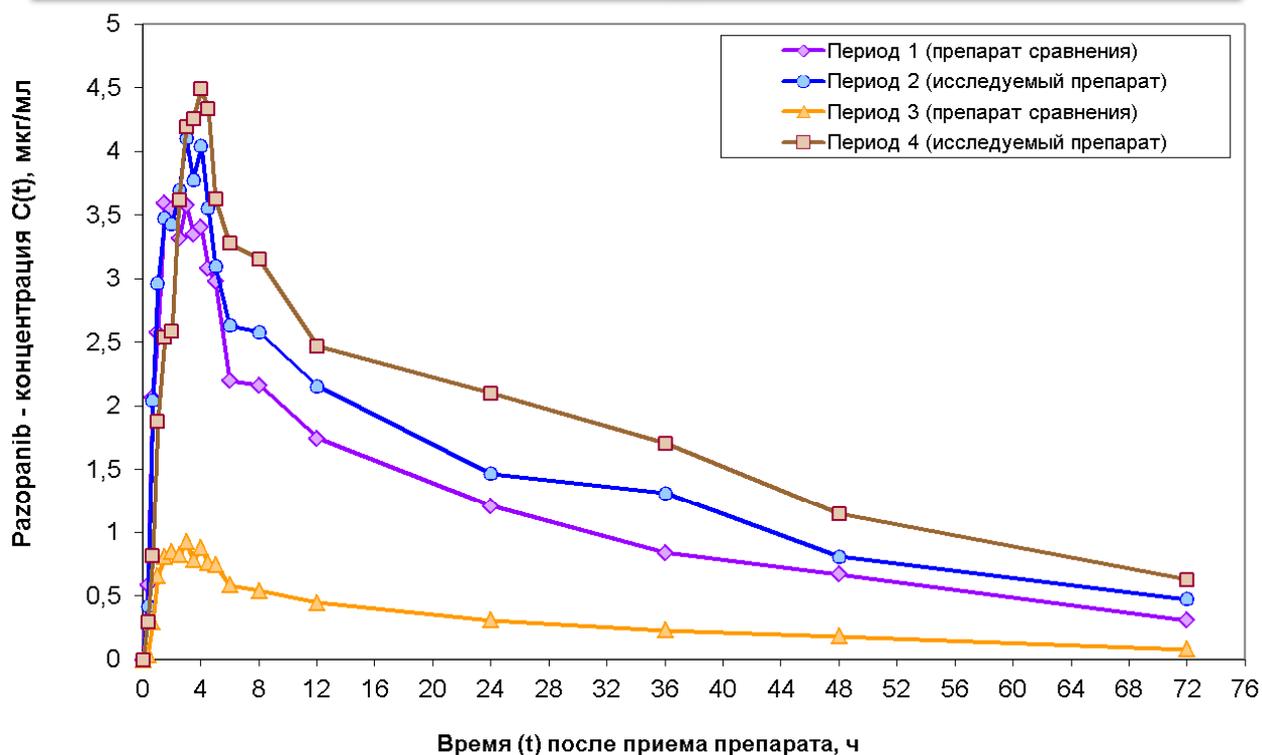
12.2.6 Данные о концентрации лекарственного средства

12.2.6.1 Индивидуальные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непрелоброзованных и в логарифмических координатах

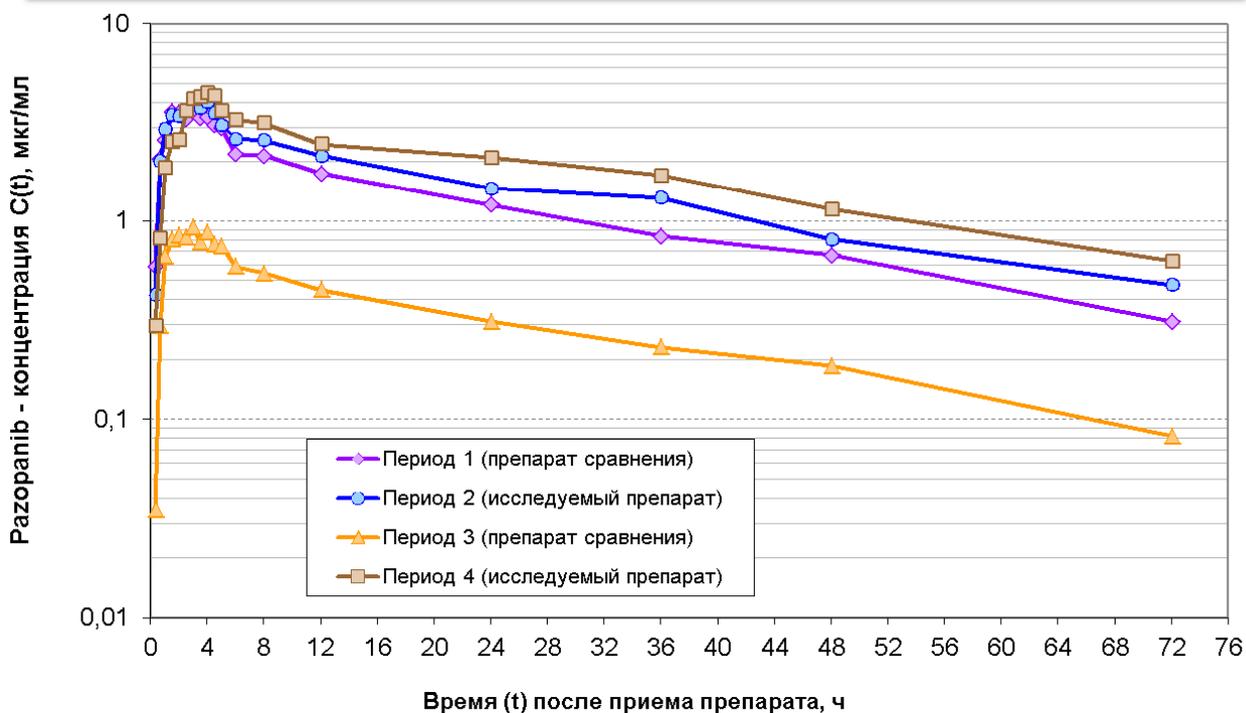


Фармакокинетические профили Разораниб для добровольца с рандомизационным № 02

В линейных координатах



В полулогарифмических координатах



Примечание: в полулогарифмических координатах точки с нулевой концентрацией не отображаются, т.к. логарифм нуля не существует

(остальные индивидуальные профили из примера изъяты)

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

12.2.6.2 Таблицы индивидуальных концентраций активного вещества

Начало – точки 0-12 ч:

Индивидуальные фармакокинетические профили Pazopanib (мкг/мл) в период 1

Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч														
		0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	8	12
01	T	0	0,9290	2,4900	3,7769	4,3546	4,1596	3,6440	3,5529	3,6208	3,1260	3,1591	3,0739	2,7253	2,5742	2,0606
02	R	0	0,5881	2,0670	2,5807	3,5945	3,5455	3,3181	3,5831	3,3536	3,4048	3,0880	2,9811	2,1997	2,1644	1,7490
03	R	0	0,8353	2,6956	4,2274	5,5325	5,6289	5,5656	5,2529	4,6432	5,3255	4,9784	4,4879	3,9972	3,9064	3,2490
04	T	0	0,0866	0,2379	0,4428	0,6126	0,7784	0,8258	1,0962	0,8844	0,8141	0,8572	0,7796	0,6644	0,7288	0,4976
05	R	0	0,9008	2,3043	2,6088	3,2433	2,8244	2,4412	2,5748	2,3762	2,6361	2,1001	1,9813	1,9616	1,7257	1,5348
06	R	0	0,0287	0,1414	0,3489	0,6905	1,0184	1,0240	1,3721	1,6563	1,8469	2,4009	2,6454	2,0278	2,1266	1,8089
07	T	0	0,0311	0,1741	0,5706	2,2357	3,2103	3,8326	4,5163	4,6809	3,9615	4,7500	4,6875	4,1932	3,7324	3,2089
08	T	0	0,1885	0,7702	1,2672	2,1009	2,6481	3,5382	2,8685	2,7557	2,8731	2,7258	2,9197	3,0039	2,6777	2,2931
09	R	0	0	0,1643	0,3320	0,6381	0,7417	1,4691	2,0490	2,5828	3,0943	2,9798	2,7369	2,3605	2,3024	1,8347
10	T	0	0	0	0,0565	0,2379	0,6955	1,7614	1,0931	1,0719	1,0985	0,9964	0,9460	0,7815	0,7098	0,5925
11	R	0	0,1519	1,3926	2,3533	2,6670	2,6687	2,2232	2,8095	2,8024	2,8396	2,7718	2,6889	2,5368	2,4464	2,3968
12	T	0	0	0,0280	0,3678	0,6497	0,7414	0,3925	0,9204	0,9267	0,9621	1,0314	1,0033	0,9849	0,8821	0,7684
13	T	0	0,0317	0,1804	0,6093	1,0468	1,3114	1,8142	2,1456	1,9434	2,1033	1,9080	1,8670	1,6499	1,4364	1,1607
14	T	0	0,4865	1,5836	1,7440	1,8944	1,6408	1,8684	1,8309	1,8000	1,8351	1,8991	2,0471	1,6918	1,4997	1,2859
15	R	0	0	0,3212	0,6143	1,6934	1,8871	1,8827	2,1550	1,9842	2,2565	1,9929	1,8241	1,5794	1,6316	1,2667
16	R	0	0,1577	0,5737	1,7457	2,3654	2,5965	2,5353	2,3422	2,6949	2,4830	2,3836	2,2416	2,1928	1,8351	1,5230
17	R	0	0,2181	2,1790	3,9309	7,4606	6,0290	5,7659	6,0510	5,6831	5,4129	4,8575	2,6348	4,6943	4,2406	3,6008
18	R	0	0,0424	0,2194	0,6495	0,5429	0,7607	3,3746	3,5656	3,0690	3,1465	2,8978	4,2871	2,4046	1,9115	1,4964
19	T	0	0,2654	1,1650	1,6834	2,1389	2,4237	2,5307	2,5917	2,5386	2,6290	2,4187	2,2378	2,1143	2,1330	1,8592
20	T	0	0,6047	3,0031	3,7651	4,8904	7,8893	9,2032	9,2764	8,4904	8,3879	7,3025	7,2939	7,1223	6,0399	5,5883
21	R	0	0,3905	1,8316	2,6780	3,1924	3,1831	3,0893	3,3321	3,5426	3,9672	3,6966	3,9071	4,0777	3,5782	2,8098
22	T	0	0,5617	2,2378	3,1803	3,7231	4,0027	3,7453	3,9671	3,8286	4,2970	4,6069	4,2773	4,0262	3,5674	2,9711
23	T	0	0,6283	1,8802	2,8561	4,4329	5,7969	5,6622	5,3672	5,0487	5,4593	4,1929	4,2166	3,6271	3,3322	2,7770
24	R	0	0,4740	1,4185	2,0494	2,6807	2,8666	3,0504	2,8615	3,1315	3,0546	2,9202	2,7641	2,3851	2,0873	1,8353
25	R	0	0,0583	0,5949	1,3280	2,7184	3,3681	3,2326	3,1334	3,3490	3,4905	3,0127	2,5370	2,2436	2,0974	1,8768
26	R	0	0,0918	0,2371	0,3856	0,5262	0,6864	0,9371	0,9759	1,2819	0,8890	0,6877	0,6944	0,6308	0,5990	0,5119
27	T	0	0,2084	1,6718	2,4425	3,1379	3,9023	4,4438	4,7534	6,0131	5,9047	5,9897	5,7632	5,2280	4,5930	3,9378
28	T	0	0,2090	1,5721	2,2609	3,0490	3,6073	4,2723	4,3457	5,8911	5,9487	6,2452	5,5536	5,0250	4,4088	2,8846

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч														
		0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	8	12
29	T	0	0	0,0538	0,1089	0,4671	1,1593	1,6932	1,6656	1,6085	1,7277	1,6057	1,4814	1,3045	1,2023	1,1053
30	R	0	0,1024	0,8832	1,8157	2,7759	3,0931	3,3966	3,0516	3,0483	2,9868	3,0481	2,8764	2,9043	2,6211	2,1604
31	T	0	0,7182	2,3830	2,9416	2,8668	2,8189	2,8603	2,8287	2,7683	2,7062	2,5769	2,3187	2,0738	2,0901	1,8276
32	R	0	0,1879	1,1768	1,9321	3,1052	3,1037	2,7631	3,1509	2,5355	2,3065	2,3900	2,1840	2,1252	1,8695	1,5741
33	R	0	0	0,2070	0,7725	1,2177	1,8609	3,1117	4,2376	4,7893	5,1705	5,4595	4,8400	4,7990	3,9787	3,6239
34	T	0	0,4306	1,6505	1,9555	2,2186	2,1382	2,0118	1,9559	1,8645	1,9374	1,7697	1,6619	1,5562	1,3258	1,1359
35	T	0	0,2334	1,6434	2,6207	3,3428	3,4291	3,2018	2,8908	2,8571	3,0241	2,9991	2,7724	2,7760	2,7463	2,3034
36	R	0	0	0,0647	0,2742	0,4555	0,4915	0,7243	0,8586	1,1922	1,4296	3,4988	4,2135	4,8612	5,7931	4,6652
37	R	0	1,2612	3,0936	3,2542	4,1988	5,3298	5,3868	5,1330	4,8300	4,7106	4,2351	3,8334	3,8203	3,5310	2,8529
38	T	0	0,0764	1,2276	3,4506	5,6961	5,6115	5,3110	4,7946	4,9410	4,9466	4,2155	4,1772	3,7489	3,0111	2,4118
39	T	0	1,7339	4,0626	4,8359	5,9437	6,3420	6,0359	5,2766	6,0647	5,8522	4,7740	5,0183	4,6515	4,0468	4,2014
40	R	0	0,6419	3,1508	3,9291	5,3663	5,3647	5,3638	5,2958	6,2313	6,9695	7,1198	5,7203	5,9109	5,0128	4,5340
41	T	0	0,1802	1,8381	4,4345	7,4693	7,7892	7,6247	7,3674	6,7078	6,5376	6,5428	5,3262	5,0575	4,6368	4,1444
42	R	0	0,0215	0,2940	1,1964	3,0638	2,3383	2,5139	2,3563	2,0949	2,1647	1,9768	1,8380	1,6030	1,4160	1,2080
43	T	0	1,2065	3,0320	5,3380	7,3341	7,8573	8,0809	8,4358	9,3277	8,9015	8,3895	7,7019	6,5301	6,3441	5,6282
44	R	0	0,0203	0,4144	2,0999	2,6773	2,8274	2,9672	2,9291	2,9888	4,0474	4,2314	3,7797	2,6998	2,1804	1,9205
45	T	0	0,0998	0,6124	1,4620	2,3128	3,0733	2,6848	2,6170	2,6344	2,6025	2,5298	1,9271	2,0063	1,7465	1,5514
46	T	0	0,6184	2,6134	5,3639	7,0085	7,5340	7,4641	7,1480	6,8950	5,2643	5,1332	5,1549	5,6619	5,6122	5,6265
47	R	0	0	0,0324	0,0474	0,0999	0,0527	0,0645	0,2222	0,4217	0,2178	0,1673	0,1351	0,1488	0,1488	0,1537
48	R	0	0,0457	0,6001	1,8368	3,2725	4,5969	5,0670	5,7448	6,5695	6,1696	6,2641	6,3150	6,3452	5,2137	4,5058
49	R	0	0,0995	0,4200	0,6300	0,7165	0,7451	0,8745	0,7523	0,7462	0,6038	0,6217	0,6001	0,4565	0,4496	0,4826
50	T	0	0,0286	0,5087	1,0610	1,5013	1,6471	1,5313	1,3864	1,2730	1,3911	1,3750	1,2646	1,1651	0,9691	0,9709
51	R	0	0,3831	1,3655	2,4938	4,4822	4,8491	5,3272	5,2649	5,3733	5,6777	5,0863	4,4155	4,4088	3,2132	2,8259
52	T	0	0	1,9668	2,6848	3,9370	3,8883	3,6434	3,2738	3,0958	2,9834	2,5341	2,6458	2,3624	2,0169	1,4996
53	T	0	0,3193	2,0453	3,9038	4,6781	4,7271	4,7749	4,6480	4,6706	5,1631	4,5300	4,1337	4,0150	3,5918	2,8889
54	T	0	0,0356	0,1661	0,6772	2,0581	2,7487	3,6847	4,4231	5,6587	7,0779	6,9027	5,8764	5,6779	4,6053	4,0213
55	R	0	0,6587	1,6371	2,8352	4,5299	5,3562	6,0959	6,0027	6,4972	6,3660	5,6559	4,9259	4,2943	3,6671	3,2870
56	R	0	0	0,1179	0,2370	0,4132	0,5406	0,6787	0,7836	0,9803	1,2335	3,1848	3,9843	4,8184	5,6746	4,6858

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч														
		0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	8	12
N		56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
Mean		0	0,3084	1,2571	2,0544	2,9511	3,2487	3,4354	3,4800	3,5770	3,6325	3,5298	3,3250	3,1413	2,8515	2,4496
Geom		0	0	0	1,3685	2,1353	2,4344	2,6933	2,8494	2,9506	2,9710	2,9198	2,7593	2,5670	2,3394	2,0049
Median		0	0,1689	1,2022	1,9438	2,7472	2,9699	3,1568	3,0925	3,0587	3,0744	3,0304	2,8981	2,7126	2,5103	2,1105
SD		0	0,3763	1,0379	1,4462	1,9686	2,0687	2,0425	1,9957	2,0689	2,0504	1,9025	1,7350	1,7155	1,5707	1,4013
SE		0	0,0503	0,1387	0,1933	0,2631	0,2764	0,2729	0,2667	0,2765	0,2740	0,2542	0,2319	0,2292	0,2099	0,1873
CV, %		0%	122%	83%	70%	67%	64%	59%	57%	58%	56%	54%	52%	55%	55%	57%
1st Qua		0	0,0305	0,2377	0,6446	1,4304	1,6455	1,8791	2,1214	1,9740	2,1493	2,3127	2,0306	1,9952	1,7413	1,4988
3rd Qua		0	0,5053	1,9864	2,8774	4,2377	4,6295	4,8479	4,7637	4,9679	5,2796	4,7948	4,4336	4,4695	3,9244	3,2585
min		0	0	0	0,0474	0,0999	0,0527	0,0645	0,2222	0,4217	0,2178	0,1673	0,1351	0,1488	0,1488	0,1537
max		0	1,7339	4,0626	5,3639	7,4693	7,8893	9,2032	9,2764	9,3277	8,9015	8,3895	7,7019	7,1223	6,3441	5,6282

(продолжение таблицы изъято)

Продолжение – точки 24-72 ч:

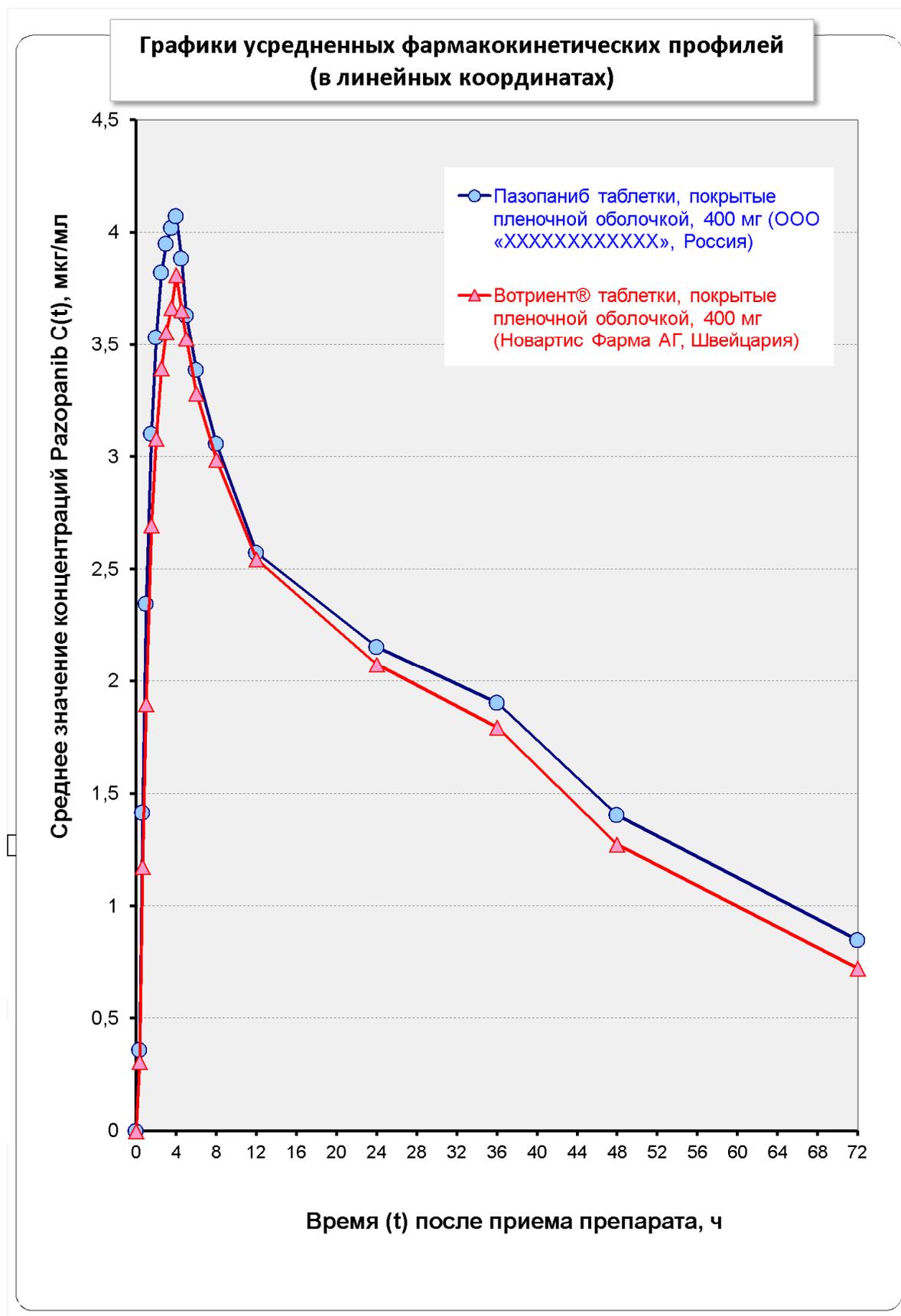
Индивидуальные фармакокинетические профили Разопаниб (мкг/мл) в период 1					
Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч			
		24	36	48	72
01	T	1,2164	1,1061	0,7103	0,3522
02	R	1,2119	0,8412	0,6746	0,3111
03	R	2,3830	1,7315	0,9286	0,7473
04	T	0,3357	0,2706	0,1758	0,1074
05	R	1,3769	1,2628	1,1333	0,8427
06	R	1,2075	1,0993	1,0796	0,4769
07	T	2,5385	2,3199	1,8176	1,1701
08	T	2,2211	1,6241	1,2200	0,6914
09	R	1,6569	1,4456	1,0601	0,7163
10	T	0,4675	0,4316	0,2988	0,1957
11	R	3,1714	2,2609	1,3893	0,9785
12	T	0,6649	0,6926	0,4993	0,3251
13	T	0,9470	0,8658	0,7593	0,2675
14	T	0,9019	0,8171	0,4939	0,3008
15	R	1,0150	0,9032	0,7203	0,2992
16	R	1,1580	0,9822	0,6632	0,5007
17	R	3,3283	3,2617	2,2819	1,6471
18	R	1,1739	1,0747	0,7484	0,4133
19	T	1,6681	1,4973	1,0324	0,6991
20	T	1,4931	4,0792	3,2182	2,2049
21	R	2,5545	2,1812	1,5477	0,5031
22	T	3,0369	2,7247	2,3859	1,9190
23	T	2,0595	2,0108	1,3978	0,8624
24	R	1,6110	1,6781	1,2171	0,7328
25	R	1,0670	0,7640	0,4046	0,3466
26	R	0,5290	0,4621	0,3340	0,2478
27	T	2,8693	2,2985	1,6514	0,5150
28	T	2,1463	1,5446	0,9270	0,4065

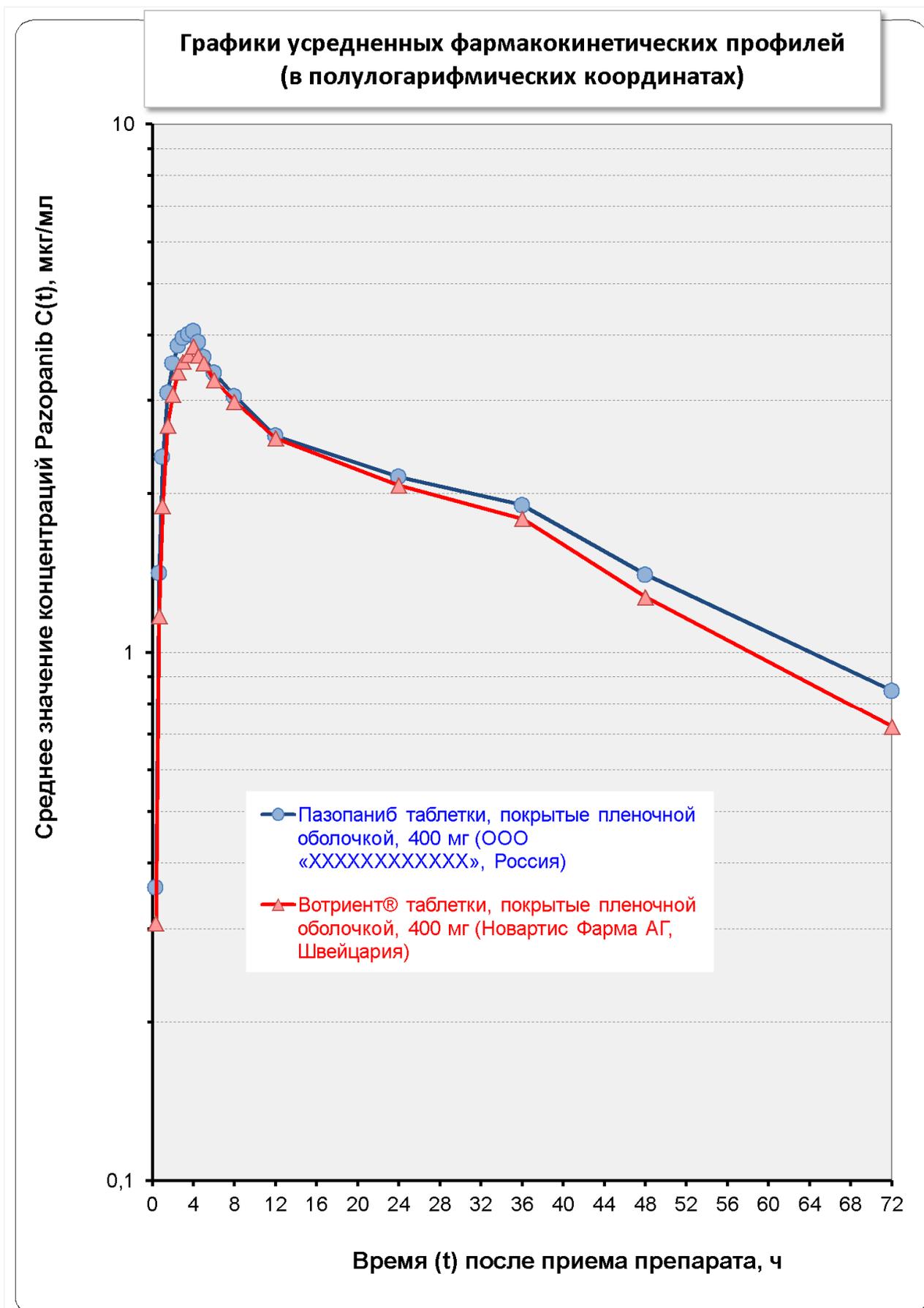
Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч			
		24	36	48	72
29	T	0,7687	0,7313	0,5609	0,3919
30	R	1,6866	1,6765	1,3220	0,2333
31	T	1,5338	1,2819	1,0489	0,5600
32	R	1,3189	1,1900	0,8683	0,1507
33	R	3,0045	2,7234	2,2017	1,4053
34	T	0,7670	0,7695	0,6243	0,4207
35	T	3,1761	2,0566	1,3218	0,7762
36	R	3,3965	3,0542	2,2934	0,2179
37	R	2,2406	1,7671	1,3019	0,9015
38	T	1,7113	1,3133	0,9474	0,6891
39	T	3,2291	2,5525	1,8928	1,0154
40	R	3,3220	2,4104	2,0539	1,5322
41	T	3,8615	3,4535	2,5165	1,7194
42	R	0,9505	0,8278	0,7569	0,6972
43	T	5,5405	5,3991	3,7470	2,7386
44	R	1,4489	1,2709	1,2037	1,1914
45	T	1,0656	1,1371	0,8036	0,4549
46	T	4,9559	4,6697	3,3232	3,1245
47	R	0,1194	0,1356	0,0888	0,0700
48	R	3,6992	2,8538	1,9446	1,3271
49	R	0,4950	0,4985	0,3480	0,3080
50	T	0,9258	0,8653	0,6837	0,4363
51	R	2,1464	1,7627	1,2165	0,7426
52	T	1,1428	0,8292	0,8060	0
53	T	2,5293	2,1472	1,8154	0,6572
54	T	3,0926	2,4458	0,9453	0,5725
55	R	2,4417	2,0286	1,3832	0,9301
56	R	3,7050	2,9897	1,2874	0,6698

Ранд. № добр-ца	ЛП	Плановое время, ч			
		24	36	48	72
N		56	56	56	56
Mean		1,9694	1,7334	1,2514	0,7628
Geom		1,5956	1,4085	1,0153	0
Median		1,6625	1,5210	1,0698	0,6148
SD		1,1831	1,0873	0,7869	0,6352
SE		0,1581	0,1453	0,1051	0,0849
CV, %		60%	63%	63%	83%
1st Qua		1,0667	0,8656	0,7178	0,3412
3rd Qua		2,9031	2,3039	1,5736	0,9086
min		0,1194	0,1356	0,0888	0
max		5,5405	5,3991	3,7470	3,1245

(продолжение таблицы изъято)

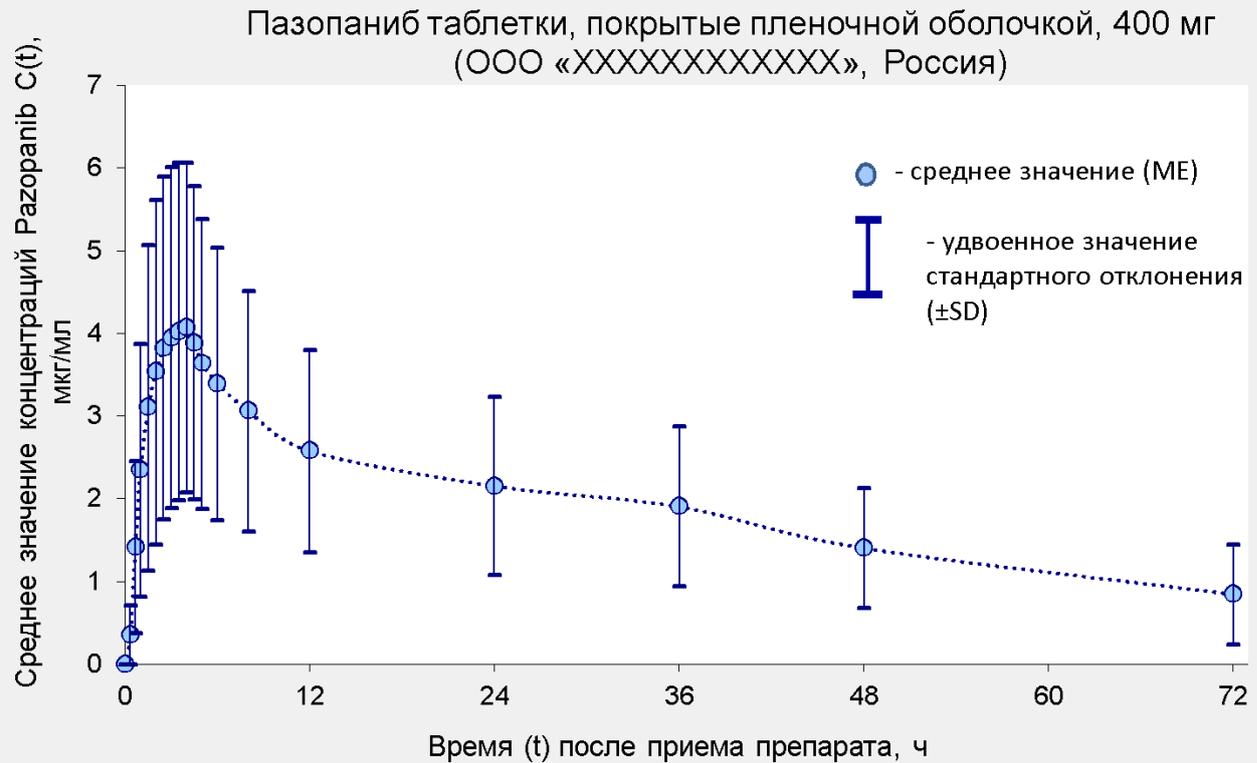
12.2.6.3 Усредненные фармакокинетические профили активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в непрелобразованных и в логарифмических координатах



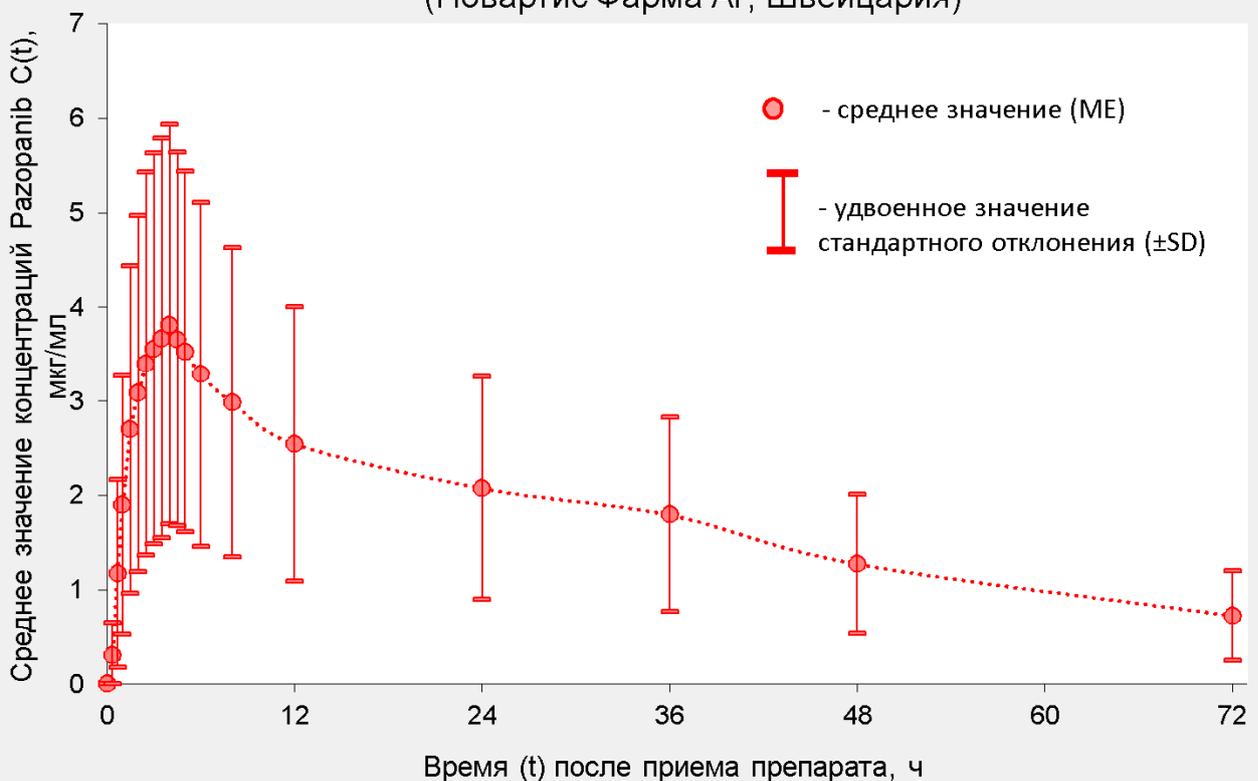


Примечание: в полулогарифмических координатах точки с нулевой концентрацией не отображаются, т.к. логарифм нуля не существует

Вариации концентраций относительно средних значений (ME ± SD)



**Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг
(Новартис Фарма АГ, Швейцария)**



Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

12.2.6.4 Таблицы средних концентраций активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения

Начало – точки 0-6 ч:

Препарат	Статистический показатель	Усредненный фармакокинетический профиль. Действующее вещество: Pazopanib												
		Время (t) после приема препарата (плановое), ч												
		0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6
Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)	n	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109
	Mean, мкг/мл	0	0,360	1,416	2,346	3,102	3,534	3,823	3,952	4,022	4,072	3,884	3,632	3,388
	Geom, мкг/мл	0	0	0	0	0	2,822	3,180	3,360	3,464	3,531	3,391	3,180	2,963
	Median, мкг/мл	0	0,233	1,395	2,230	2,665	3,236	3,643	3,861	3,927	3,883	3,489	3,420	3,113
	SD, мкг/мл	0	0,358	1,033	1,525	1,965	2,084	2,073	2,060	2,040	1,992	1,894	1,750	1,646
	SE, мкг/мл	0	0,034	0,099	0,146	0,188	0,200	0,199	0,197	0,195	0,191	0,181	0,168	0,158
	CV, %	0%	99%	73%	65%	63%	59%	54%	52%	51%	49%	49%	48%	49%
	1st Qua, мкг/мл	0	0,078	0,486	1,002	1,756	1,949	2,292	2,404	2,480	2,602	2,534	2,339	2,276
	3rd Qua, мкг/мл	0	0,569	2,141	3,451	4,295	4,727	4,828	5,080	5,137	5,317	5,111	4,640	4,193
	min, мкг/мл	0	0	0	0	0	0,074	0,117	0,201	0,444	0,327	0,436	0,391	0,416
max, мкг/мл	0	1,734	4,154	6,050	8,520	9,285	9,203	9,810	9,586	9,070	9,511	9,798	8,804	
Вотрент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария)	n	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109
	Mean, мкг/мл	0	0,308	1,175	1,897	2,696	3,081	3,394	3,557	3,667	3,813	3,657	3,528	3,282
	Geom, мкг/мл	0	0	0	0	1,985	2,346	2,655	2,843	2,967	3,087	3,002	2,887	2,667
	Median, мкг/мл	0	0,168	0,891	1,814	2,657	3,001	3,212	3,442	3,497	3,674	3,668	3,548	3,262
	SD, мкг/мл	0	0,340	0,992	1,368	1,735	1,888	2,034	2,074	2,121	2,118	1,982	1,913	1,823
	SE, мкг/мл	0	0,033	0,095	0,131	0,166	0,181	0,195	0,199	0,203	0,203	0,190	0,183	0,175
	CV, %	0%	110%	84%	72%	64%	61%	60%	58%	58%	56%	54%	54%	56%
	1st Qua, мкг/мл	0	0,047	0,331	0,806	1,328	1,484	1,881	2,155	2,124	2,306	2,390	2,242	2,125
	3rd Qua, мкг/мл	0	0,474	1,655	2,678	3,505	4,111	4,580	4,574	4,736	4,871	4,693	4,416	4,149
	min, мкг/мл	0	0	0	0	0,023	0,053	0,065	0,140	0,195	0,218	0,167	0,135	0,149
max, мкг/мл	0	1,933	3,729	6,081	8,082	9,140	9,512	9,223	9,577	9,511	9,150	9,951	8,876	

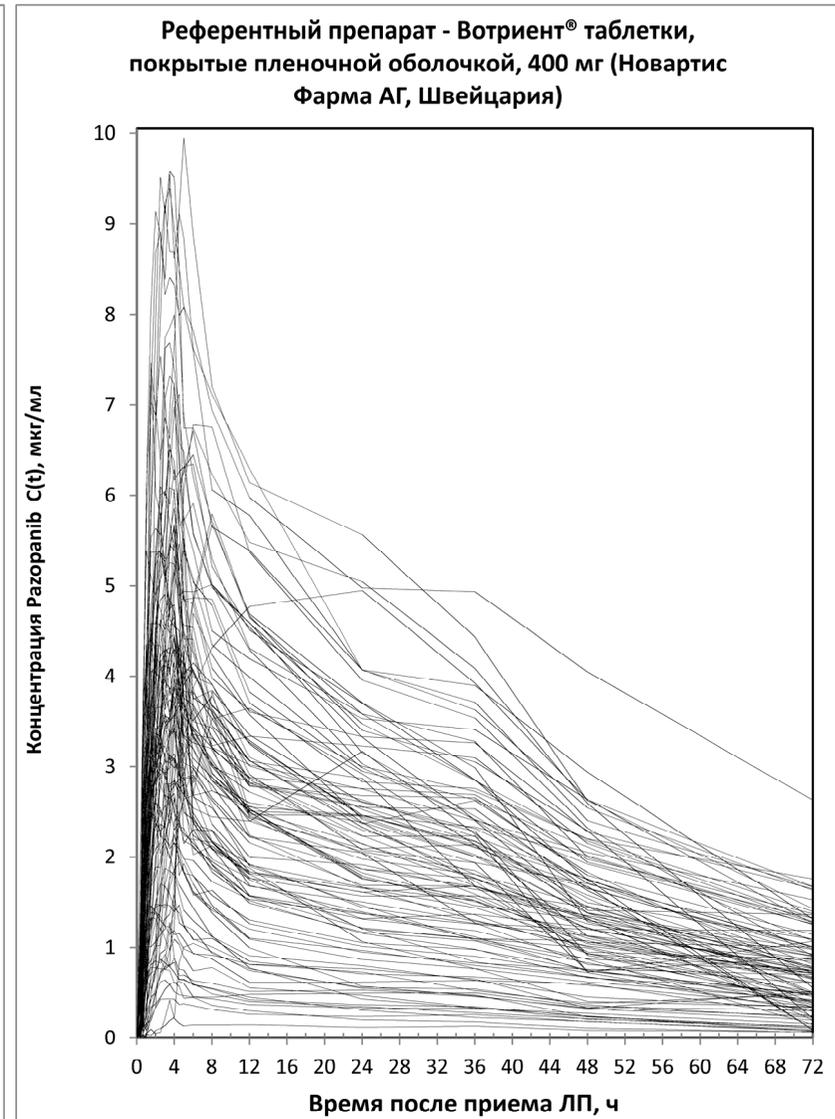
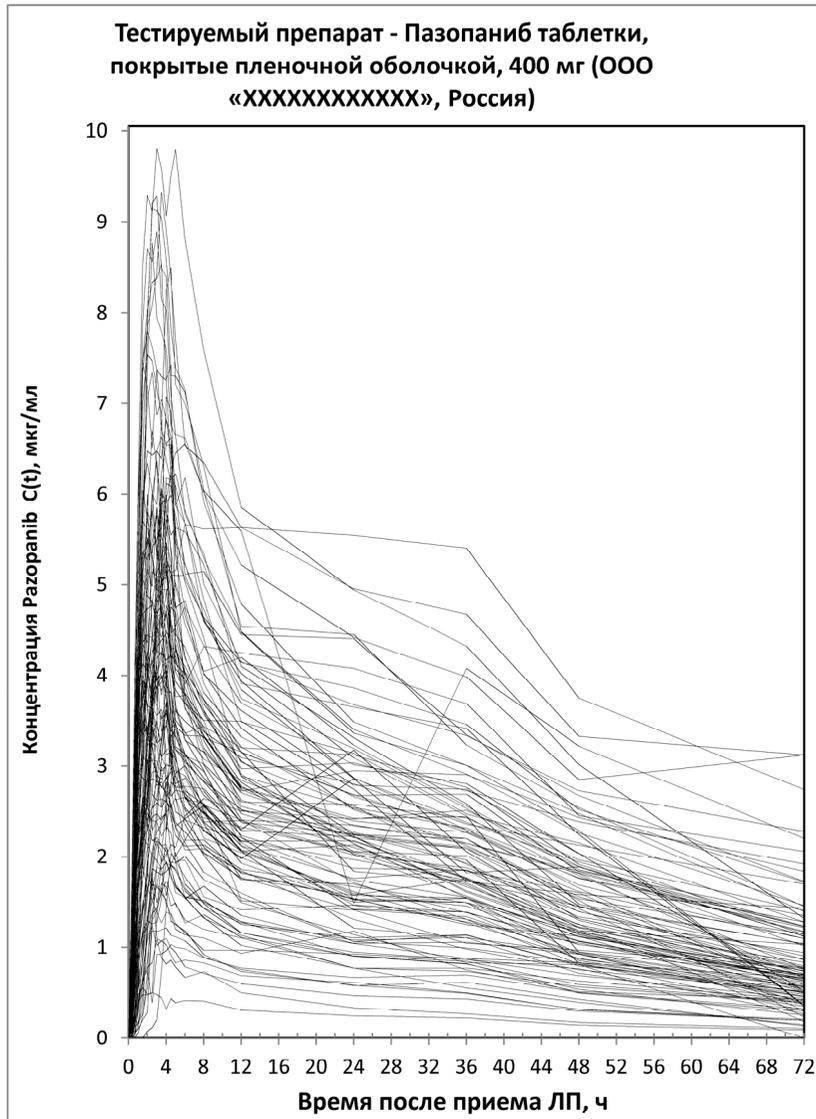
Продолжение – точки 8-72 ч:

Препарат	Статистический показатель	Усредненный фармакокинетический пр					
		Время (плановое), ч					
		8	12	24	36	48	72
Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)	n	109	109	109	109	109	109
	Mean, мкг/мл	3,060	2,575	2,153	1,904	1,406	0,849
	Geom, мкг/мл	2,690	2,259	1,868	1,652	1,208	0
	Median, мкг/мл	2,869	2,405	2,131	1,761	1,253	0,689
	SD, мкг/мл	1,454	1,225	1,069	0,962	0,725	0,602
	SE, мкг/мл	0,139	0,117	0,102	0,092	0,069	0,058
	CV, %	48%	48%	50%	51%	52%	71%
	1st Qua, мкг/мл	2,110	1,766	1,424	1,275	0,877	0,455
	3rd Qua, мкг/мл	3,732	3,203	2,786	2,429	1,842	1,140
	min, мкг/мл	0,410	0,311	0,248	0,223	0,144	0
	max, мкг/мл	7,578	5,850	5,541	5,399	3,747	3,124
Вотриент® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария)	n	109	109	109	109	109	109
	Mean, мкг/мл	2,987	2,546	2,075	1,794	1,275	0,725
	Geom, мкг/мл	2,429	2,044	1,666	1,442	1,023	0,552
	Median, мкг/мл	2,925	2,491	2,050	1,682	1,217	0,697
	SD, мкг/мл	1,641	1,456	1,180	1,031	0,733	0,474
	SE, мкг/мл	0,157	0,139	0,113	0,099	0,070	0,045
	CV, %	55%	57%	57%	57%	58%	65%
	1st Qua, мкг/мл	1,912	1,567	1,208	1,075	0,735	0,353
	3rd Qua, мкг/мл	3,829	3,287	2,756	2,410	1,743	1,007
	min, мкг/мл	0,149	0,154	0,119	0,136	0,089	0,069
	max, мкг/мл	7,203	6,296	5,562	4,935	4,049	2,629

12.2.6.5 Индивидуальные данные о концентрациях активного вещества, полученные от исключенных добровольцев

Данные о концентрациях пазопаниба, полученные от трех досрочно исключенных из исследования добровольцев, позволили рассчитать фармакокинетические параметры и использовать их в статистическом анализе. Поэтому данные от трех досрочно исключенных из исследования добровольцев представлены в соответствующих таблицах вместе с остальными добровольцами.

12.2.6.6 Сводные диаграммы индивидуальных фармакокинетических профилей



12.2.7 Данные об индивидуальной эффективности

Не применимо, т.к. эффективность не оценивалась.

12.2.8 Перечень нежелательных явлений (по каждому добровольцу)

Не применимо, т.к. НЯ не было.

12.2.9 Данные серьезных нежелательных явлений

Не применимо, т.к. СНЯ не было.

12.2.10 Перечень индивидуальных показателей лабораторных и инструментальных исследований добровольцев

12.2.10.1 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (начало)

Наименование лабораторных показателей:						Гемоглобин, г/л		Эритроциты, млн./мкл		Лейкоциты, тыс./мкл		Тромбоциты, тыс./мкл		СОЭ, мм/ч			
Референсные ИНВИТРО:						M (18-44 лет)		4,30 - 5,70		4,50 - 11,00		150,0 - 400,0		0 - 15			
						M (45-60 лет)		4,20 - 5,60		4,50 - 11,00		150,0 - 400,0		0 - 15			
Ранд.№	ФИО	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка		
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	15,30	норма	5,00	норма	9,17	норма	309,0	норма	5	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	14,60	норма	4,75	норма	5,76	норма	205,0	норма	6	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	14,60	норма	4,70	норма	4,95	норма	399,0	норма	3	норма
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	13,60	норма	4,92	норма	8,14	норма	258,0	норма	5	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	13,80	норма	4,58	норма	4,96	норма	274,0	норма	4	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	14,20	норма	4,34	норма	7,85	норма	306,0	норма	2	норма
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	14,30	норма	4,80	норма	6,97	норма	288,0	норма	5	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	14,60	норма	4,93	норма	7,85	норма	358,0	норма	14	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	16,60	норма	5,14	норма	5,26	норма	195,0	норма	5	норма
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	13,30	норма	4,50	норма	7,14	норма	367,0	норма	5	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	13,70	норма	4,75	норма	8,83	норма	339,0	норма	2	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	14,00	норма	4,77	норма	8,62	норма	346,0	норма	3	норма
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	14,70	норма	4,95	норма	6,93	норма	253,0	норма	4	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	14,00	норма	4,71	норма	4,60	норма	228,0	норма	9	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	14,10	норма	4,62	норма	5,22	норма	257,0	норма	6	норма
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	14,10	норма	5,02	норма	4,91	норма	306,0	норма	2	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	14,20	норма	4,87	норма	4,88	норма	296,0	норма	5	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	15,40	норма	4,81	норма	5,39	норма	304,0	норма	1	норма
07	РИН	М	31	178	Скрининг	20.06.23	-	14,10	норма	5,18	норма	6,99	норма	308,0	норма	2	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	14,50	норма	4,92	норма	6,77	норма	289,0	норма	7	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	14,20	норма	5,53	норма	5,97	норма	342,0	норма	1	норма
08	АРН	М	34	180	Скрининг	19.06.23	-	13,90	норма	4,83	норма	5,39	норма	301,0	норма	5	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	13,60	норма	5,02	норма	5,84	норма	287,0	норма	6	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	14,80	норма	4,70	норма	5,39	норма	262,0	норма	4	норма
09	МДИ	М	34	186	Скрининг	19.06.23	-	15,00	норма	4,87	норма	5,65	норма	290,0	норма	6	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	16,00	норма	5,19	норма	5,22	норма	282,0	норма	7	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	15,50	норма	5,05	норма	6,18	норма	333,0	норма	3	норма
10	ТРА	М	32	189	Скрининг	19.06.23	-	14,50	норма	4,43	норма	6,03	норма	308,0	норма	7	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	14,50	норма	4,85	норма	5,58	норма	321,0	норма	7	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	14,40	норма	4,52	норма	9,16	норма	399,0	норма	8	норма
11	АНО	М	31	178	Скрининг	22.06.23	-	15,60	норма	4,59	норма	4,77	норма	268,0	норма	7	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	14,60	норма	4,62	норма	4,56	норма	240,0	норма	11	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	13,20	норма	4,93	норма	7,74	норма	300,0	норма	15	норма

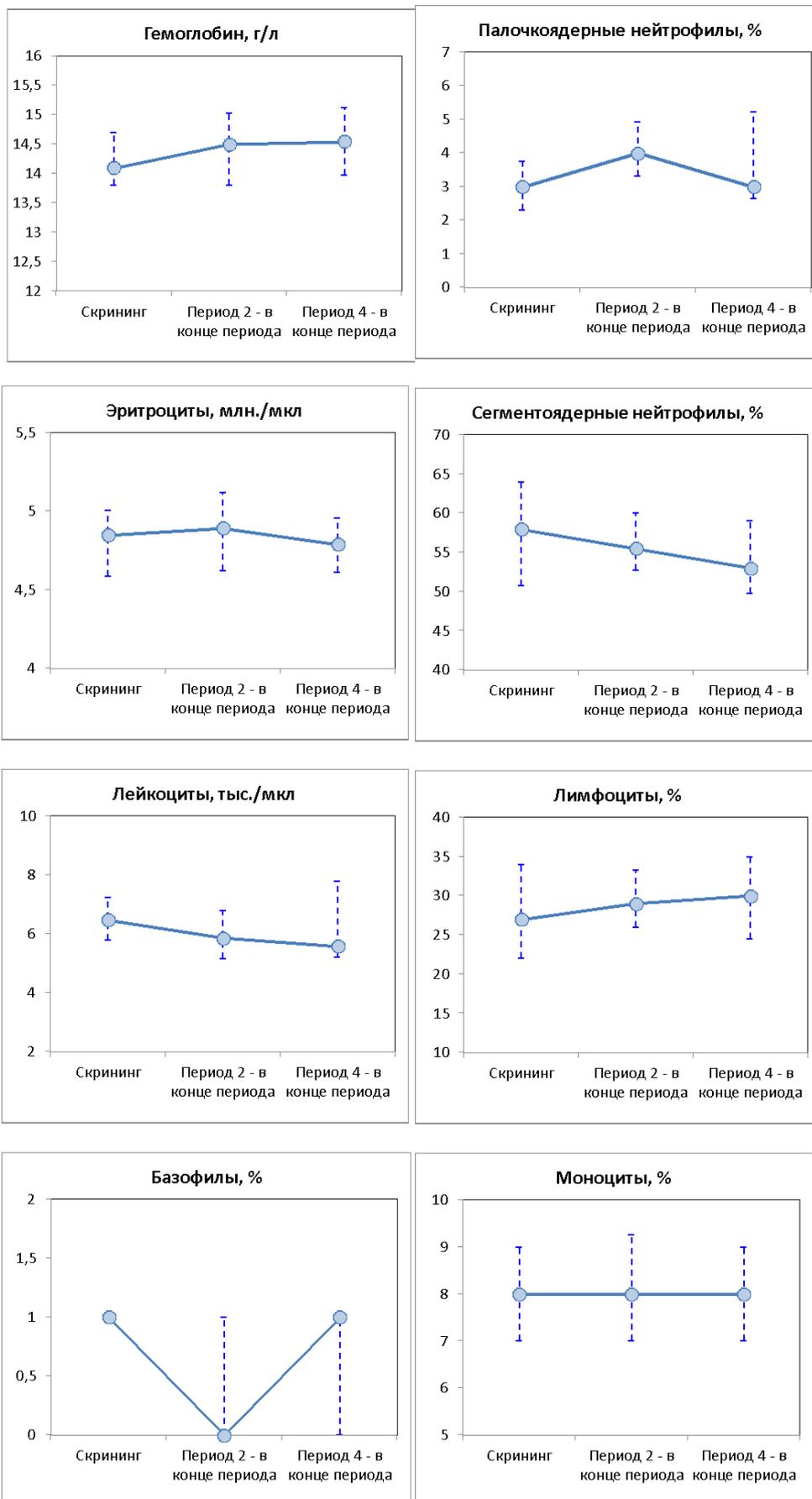
(продолжение таблицы изъято)

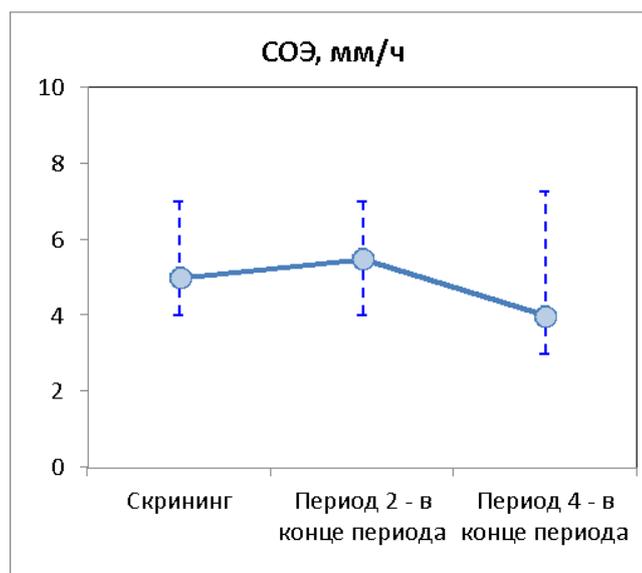
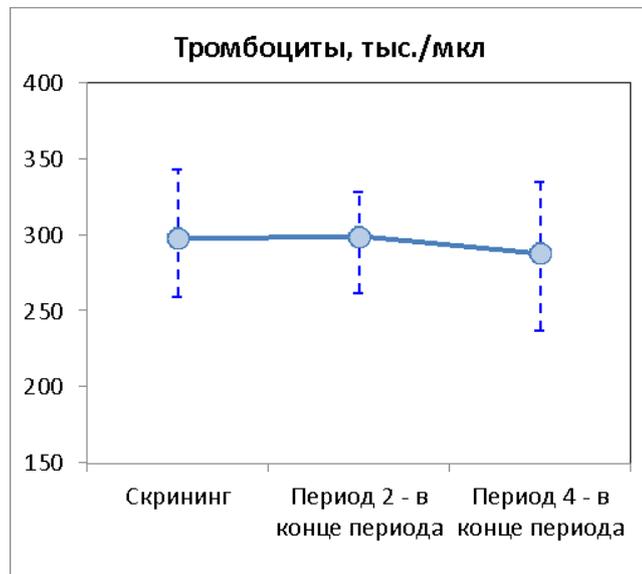
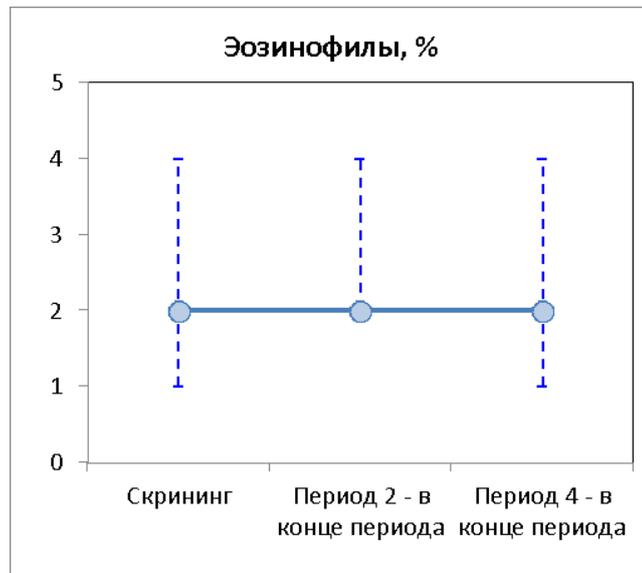
12.2.10.2 Индивидуальные результаты клинического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение – лейкоцитарная формула)

Наименование лабораторных показателей:							Базофилы, %		Палочкоядерные нейтрофилы, %		Сегментоядерные нейтрофилы, %		Лимфоциты, %		Моноциты, %		Эозинофилы, %		Контроль лейкоцитарной формулы, %	
Референсные ИНВИТРО:							М	0,0 - 1,0	1,0 - 6,0	47,0 - 72,0	19,0 - 37,0	3,0 - 11,0	1,0 - 5,0							
Ранд.№	ФИО	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение		клинич. оценка
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	0,0	норма	2,0	норма	65,0	норма	27,0	норма	5,0	норма	1,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	0,0	норма	2,0	норма	54,0	норма	30,0	норма	10,0	норма	4,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1,0	норма	3,0	норма	51,0	норма	34,0	норма	8,0	норма	3,0	норма	100,0
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	1,0	норма	3,0	норма	70,0	норма	20,0	норма	3,0	норма	3,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1,0	норма	2,0	норма	61,0	норма	27,0	норма	7,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	0,0	норма	2,0	норма	71,0	норма	19,0	норма	6,0	норма	2,0	норма	100,0
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	0,0	норма	3,0	норма	59,0	норма	24,0	норма	10,0	норма	4,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1,0	норма	3,0	норма	57,0	норма	29,0	норма	8,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	0,0	норма	4,0	норма	52,0	норма	34,0	норма	8,0	норма	2,0	норма	100,0
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	1,0	норма	3,0	норма	61,0	норма	26,0	норма	7,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	0,0	норма	5,0	норма	59,0	норма	28,0	норма	7,0	норма	1,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	0,0	норма	4,0	норма	54,0	норма	35,0	норма	5,0	норма	2,0	норма	100,0
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	1,0	норма	5,0	норма	49,0	норма	35,0	норма	8,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	0,0	норма	4,0	норма	47,0	норма	37,0	норма	10,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1,0	норма	3,0	норма	55,0	норма	30,0	норма	9,0	норма	2,0	норма	100,0
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	1,0	норма	3,0	норма	50,0	норма	36,0	норма	6,0	норма	4,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1,0	норма	2,0	норма	48,0	норма	37,0	норма	9,0	норма	3,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1,0	норма	6,0	норма	47,0	норма	33,0	норма	9,0	норма	4,0	норма	100,0
07	РИН	М	31	178	Скрининг	20.06.23	-	1,0	норма	2,0	норма	48,0	норма	37,0	норма	7,0	норма	5,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	0,0	норма	2,0	норма	52,0	норма	35,0	норма	10,0	норма	1,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	0,0	норма	3,0	норма	55,0	норма	31,0	норма	8,0	норма	3,0	норма	100,0
08	АРН	М	34	180	Скрининг	19.06.23	-	1,0	норма	3,0	норма	47,0	норма	35,0	норма	10,0	норма	4,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	0,0	норма	4,0	норма	59,0	норма	27,0	норма	7,0	норма	3,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1,0	норма	4,0	норма	53,0	норма	27,0	норма	10,0	норма	5,0	норма	100,0
09	МДИ	М	34	186	Скрининг	19.06.23	-	1,0	норма	5,0	норма	51,0	норма	28,0	норма	10,0	норма	5,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1,0	норма	3,0	норма	55,0	норма	27,0	норма	10,0	норма	4,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	0,0	норма	1,0	норма	47,0	норма	36,0	норма	11,0	норма	5,0	норма	100,0
10	ТРА	М	32	189	Скрининг	19.06.23	-	1,0	норма	3,0	норма	55,0	норма	33,0	норма	6,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1,0	норма	2,0	норма	59,0	норма	32,0	норма	4,0	норма	2,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1,0	норма	3,0	норма	48,0	норма	37,0	норма	10,0	норма	1,0	норма	100,0
11	АНО	М	31	178	Скрининг	22.06.23	-	1,0	норма	5,0	норма	50,0	норма	34,0	норма	9,0	норма	1,0	норма	100,0
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1,0	норма	2,0	норма	53,0	норма	35,0	норма	8,0	норма	1,0	норма	100,0
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	0,0	норма	6,0	норма	58,0	норма	28,0	норма	7,0	норма	1,0	норма	100,0

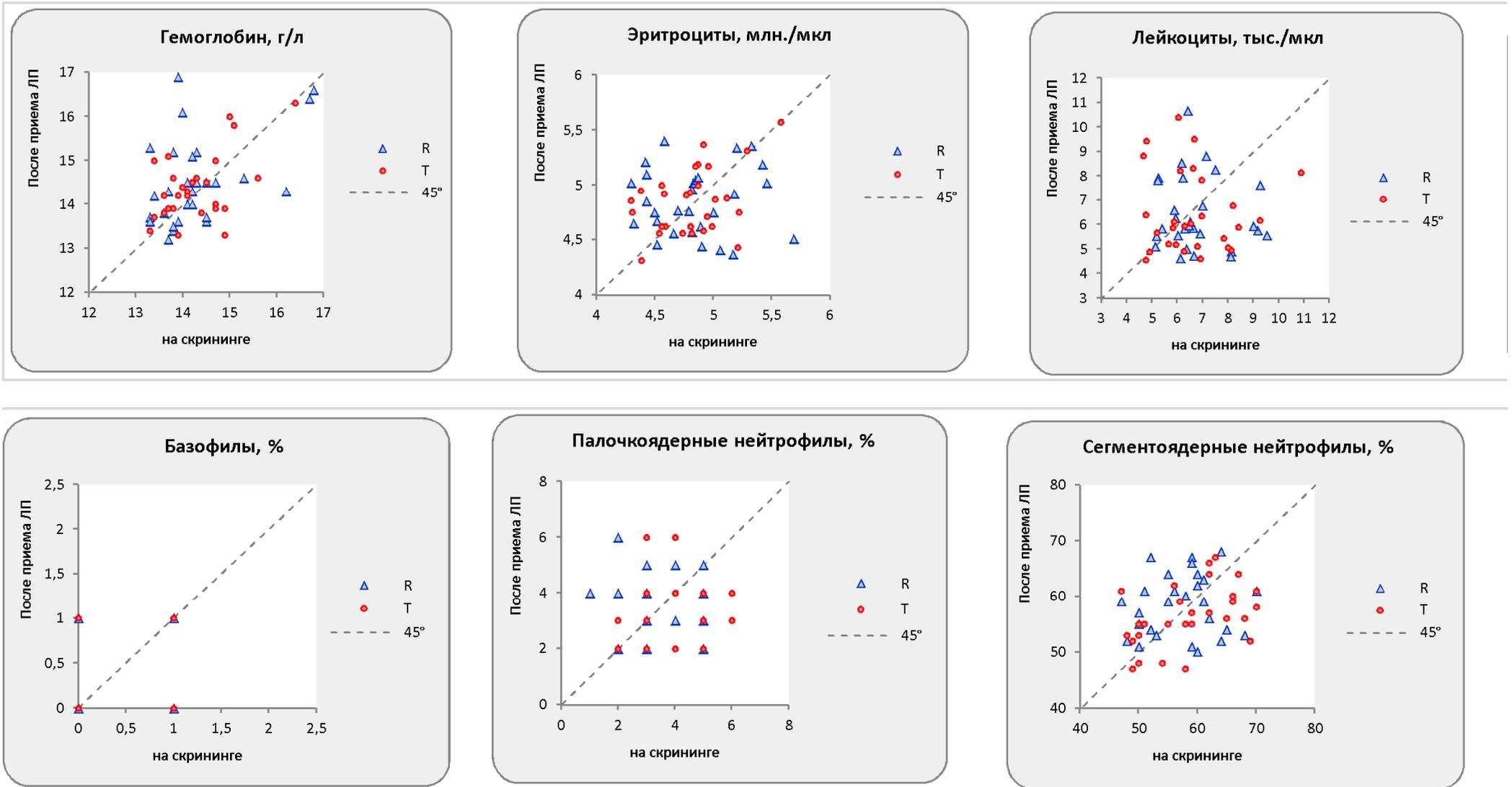
(продолжение таблицы изъято)

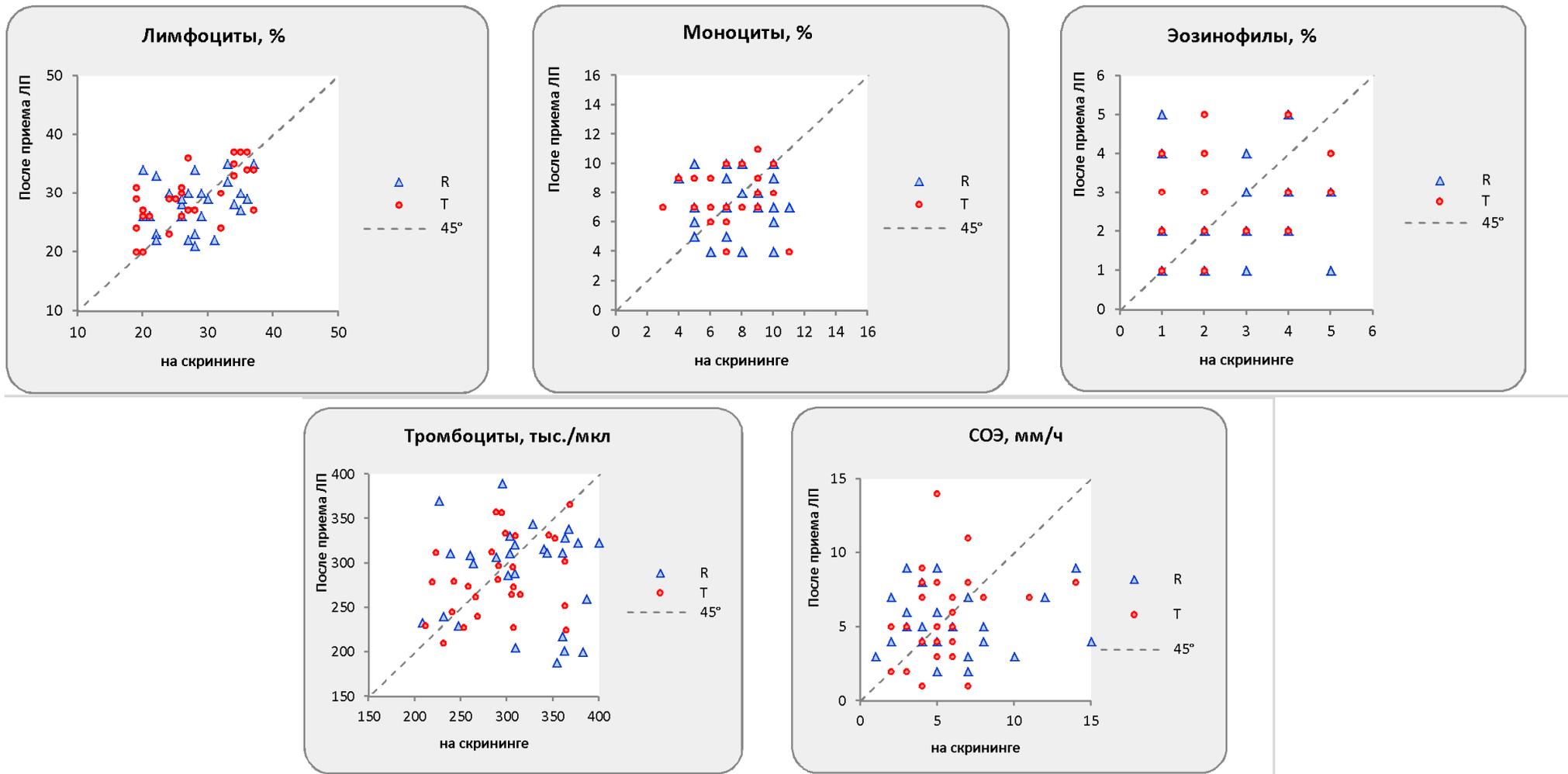
12.2.10.3 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей клинического анализа крови





12.2.10.4 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей клинического анализа крови





12.2.10.5 Перечень имевших место отклонений от нормы результатов клинического анализа крови рандомизированных добровольцев

Отклонений от нормы не было.

12.2.10.6 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (начало)

Наименование лабораторных показателей:							АЛТ, Ед./л		АСТ, Ед./л		Щелочная фосфатаза, Ед./л		Билирубин общий, мкмоль/л		Креатинин, мкмоль/л		Глюкоза, ммоль/л		
Референсные ИНВИТРО:							М	0,00 - 41,00	0,00 - 37,00	40,00 - 150,00	3,40 - 20,50	55,0 - 104,0	4,10 - 6,00						
Ранд.№	Иниц.	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка	значе-ние	клинич. оценка
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	13,00	норма	18,00	норма	51,00	норма	12,70	норма	74,0	норма	4,60	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	21,00	норма	24,00	норма	82,00	норма	5,00	норма	70,0	норма	5,30	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	20,00	норма	17,00	норма	56,00	норма	7,80	норма	75,0	норма	4,30	норма
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	20,00	норма	23,00	норма	108,00	норма	6,40	норма	83,0	норма	5,50	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	16,00	норма	19,00	норма	98,00	норма	8,30	норма	79,0	норма	4,70	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	14,00	норма	23,00	норма	126,00	норма	7,80	норма	90,0	норма	4,90	норма
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	12,00	норма	16,00	норма	99,00	норма	14,10	норма	90,0	норма	4,80	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	13,00	норма	15,00	норма	104,00	норма	11,10	норма	86,0	норма	5,30	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	38,00	норма	28,00	норма	73,00	норма	15,40	норма	85,0	норма	4,60	норма
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	16,00	норма	18,00	норма	67,00	норма	6,00	норма	78,0	норма	5,30	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	21,00	норма	31,00	норма	123,00	норма	6,80	норма	82,0	норма	5,00	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	12,00	норма	18,00	норма	136,00	норма	9,20	норма	83,0	норма	5,00	норма
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	21,00	норма	24,00	норма	72,00	норма	5,50	норма	85,0	норма	4,90	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	16,00	норма	21,00	норма	71,00	норма	12,90	норма	89,0	норма	4,60	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	14,00	норма	21,00	норма	67,00	норма	15,30	норма	84,0	норма	4,90	норма
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	31,00	норма	30,00	норма	105,00	норма	4,20	норма	87,0	норма	4,60	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	31,00	норма	30,00	норма	102,00	норма	12,60	норма	88,0	норма	5,10	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	25,00	норма	24,00	норма	86,00	норма	11,20	норма	103,0	норма	5,20	норма
07	РИН	М	31	178	Скрининг	20.06.23	-	18,00	норма	23,00	норма	111,00	норма	3,60	норма	80,0	норма	4,90	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	30,00	норма	35,00	норма	86,00	норма	7,30	норма	86,0	норма	5,50	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	15,00	норма	21,00	норма	104,00	норма	4,60	норма	84,0	норма	5,10	норма
08	АРН	М	34	180	Скрининг	19.06.23	-	18,00	норма	19,00	норма	65,00	норма	4,70	норма	86,0	норма	5,10	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	30,00	норма	31,00	норма	63,00	норма	9,00	норма	86,0	норма	5,20	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	39,00	норма	29,00	норма	66,00	норма	14,10	норма	99,0	норма	4,20	норма
09	МДИ	М	34	186	Скрининг	19.06.23	-	36,00	норма	23,00	норма	71,00	норма	4,00	норма	77,0	норма	5,40	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	19,00	норма	16,00	норма	80,00	норма	7,90	норма	88,0	норма	5,00	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	17,00	норма	17,00	норма	71,00	норма	14,00	норма	80,0	норма	5,20	норма
10	ТРА	М	32	189	Скрининг	19.06.23	-	19,00	норма	26,00	норма	101,00	норма	8,30	норма	79,0	норма	4,40	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	18,00	норма	20,00	норма	105,00	норма	7,20	норма	92,0	норма	5,10	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	22,00	норма	20,00	норма	109,00	норма	7,80	норма	101,0	норма	4,90	норма
11	АНО	М	31	178	Скрининг	22.06.23	-	9,00	норма	19,00	норма	63,00	норма	12,30	норма	84,0	норма	5,10	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	10,00	норма	18,00	норма	58,00	норма	19,90	норма	82,0	норма	4,10	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	13,00	норма	21,00	норма	77,00	норма	20,30	норма	92,0	норма	5,10	норма

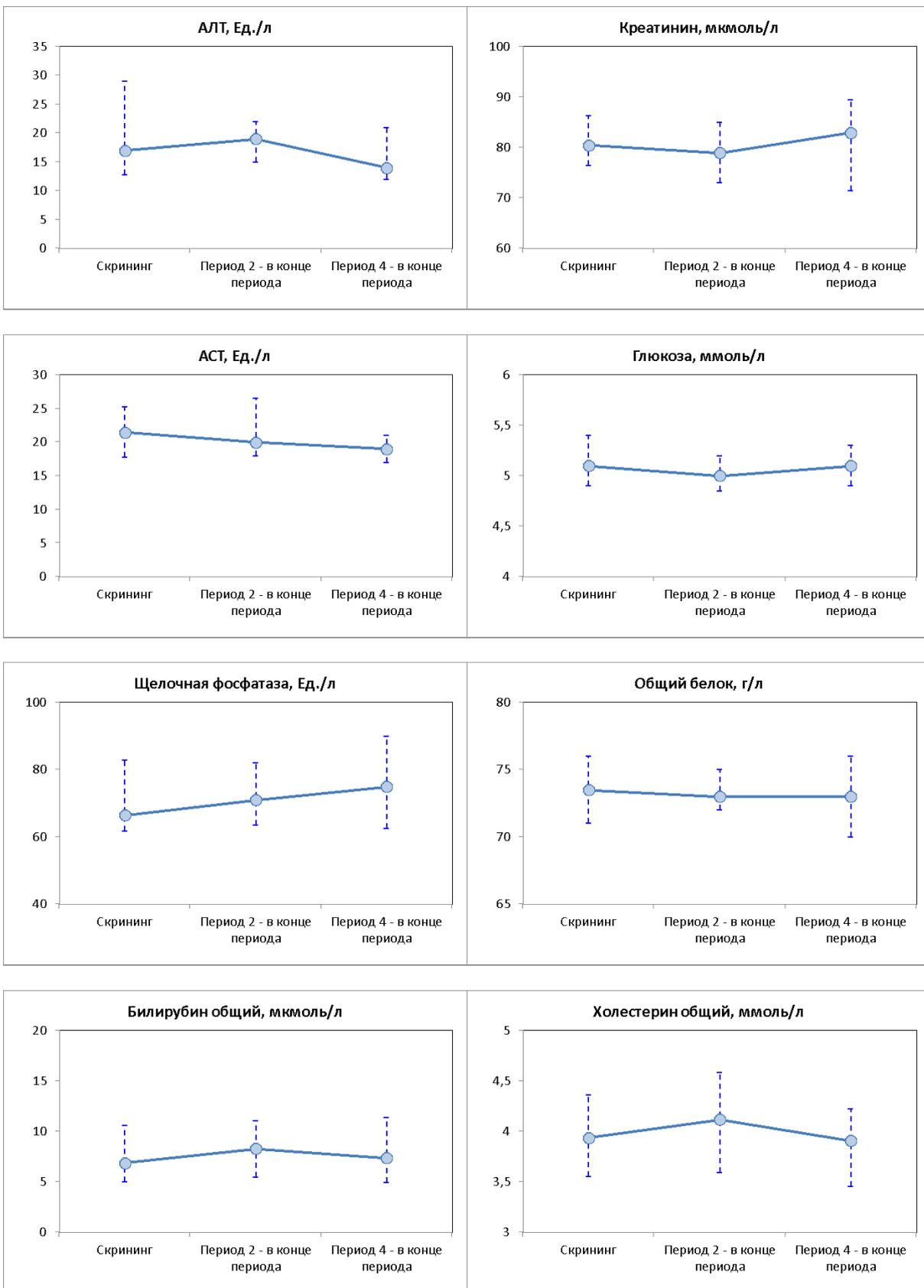
(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.7 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение)

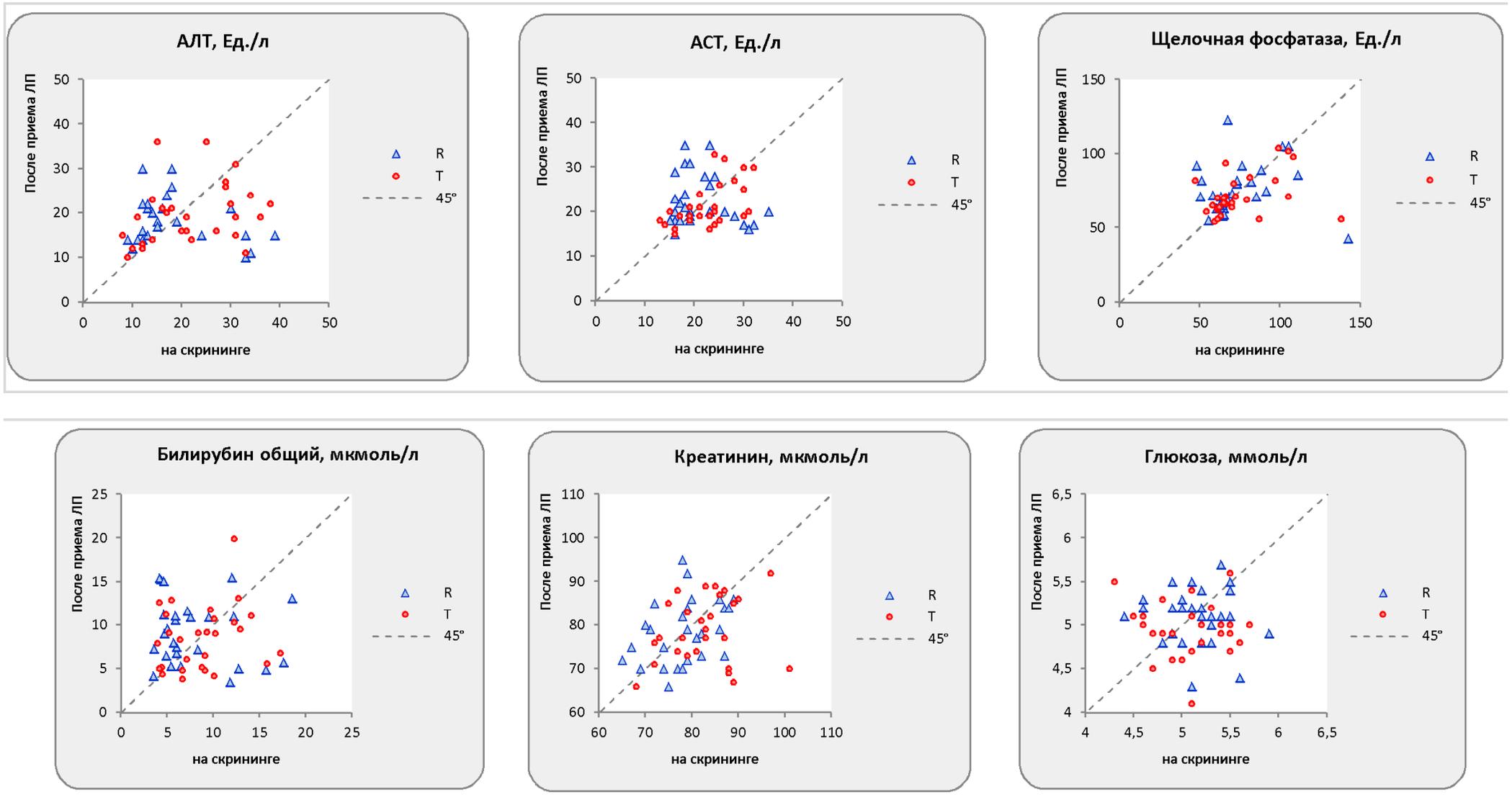
Наименование лабораторных показателей:							Общий белок, г/л		Холестерин общий, ммоль/л		
Референсные ИНВИТРО:							М	64,00 - 83,00	0,00 - 5,00		
Ранд.№	Иниц.	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	76,00	норма	4,79	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	73,00	норма	4,61	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	70,00	норма	3,72	норма
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	68,00	норма	3,10	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	73,00	норма	3,62	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	70,00	норма	2,63	норма
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	74,00	норма	3,99	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	76,00	норма	3,45	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	82,00	норма	4,22	норма
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	74,00	норма	4,83	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	64,00	норма	3,94	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	69,00	норма	3,84	норма
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	77,00	норма	4,25	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	76,00	норма	3,44	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	80,00	норма	3,82	норма
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	72,00	норма	3,37	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	71,00	норма	4,33	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	71,00	норма	4,09	норма
07	РИН	М	31	178	Скрининг	20.06.23	-	72,00	норма	2,48	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	81,00	норма	3,03	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	71,00	норма	4,49	норма

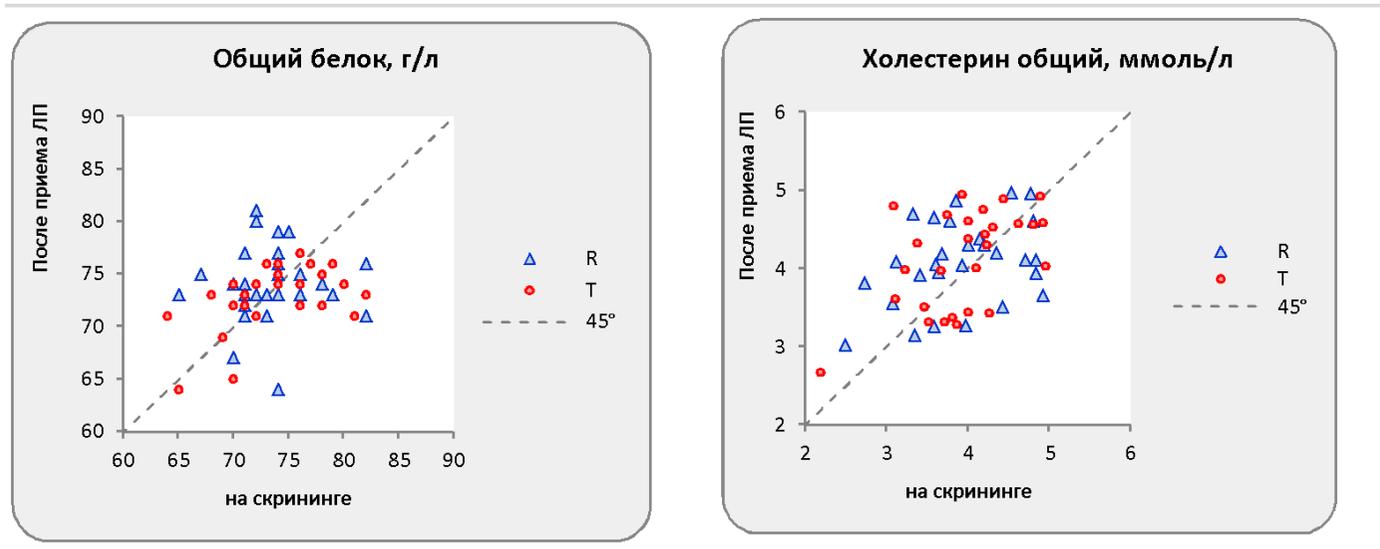
(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.8 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения показателей биохимического анализа крови



12.2.10.9 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения показателей биохимического анализа крови





12.2.10.10 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах биохимического анализа крови рандомизированных добровольцев

Отклонений от нормы не было.

12.2.10.11 Индивидуальные результаты серологических тестов

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Реакция Вассермана (RW)	Серологическое исследование на ВИЧ	Тест на гепатит В (HBsAg)	Тест на гепатит С (Anti-HCV)
1	01	МАО	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
2	02	МГФ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
3	03	КАМ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
4	04	РВА	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
5	05	ГББ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
6	06	КВВ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
7	07	РИН	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
8	08	АРН	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
9	09	МДИ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
10	10	ТРА	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
11	11	АНО	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
12	12	ЦВВ	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.12 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (начало)

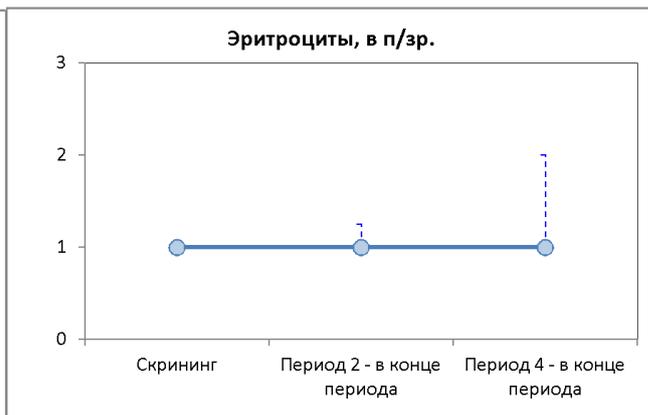
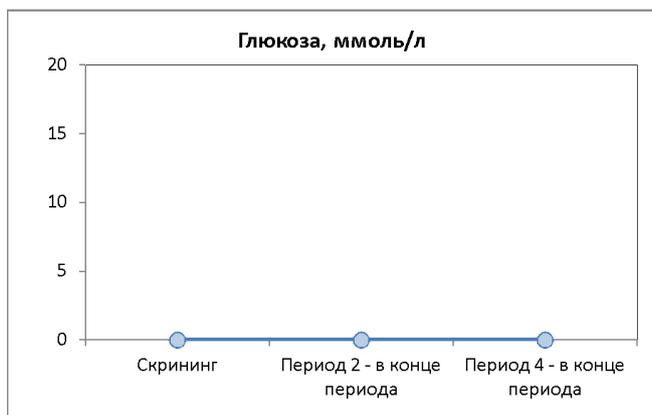
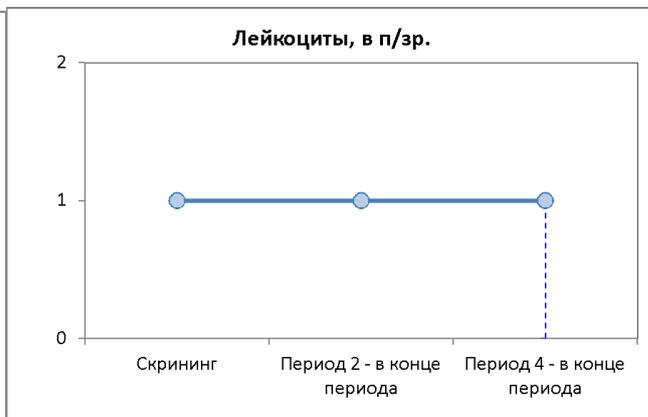
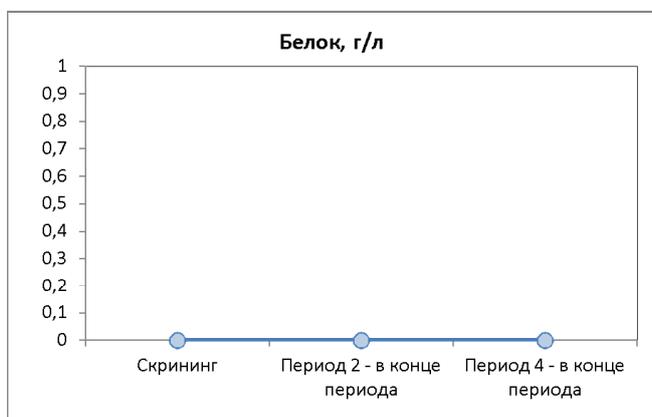
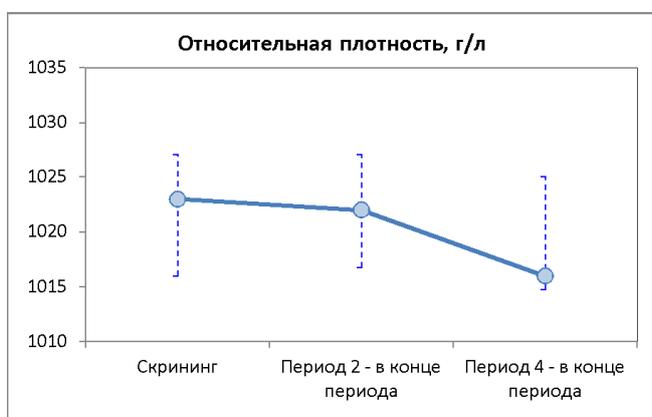
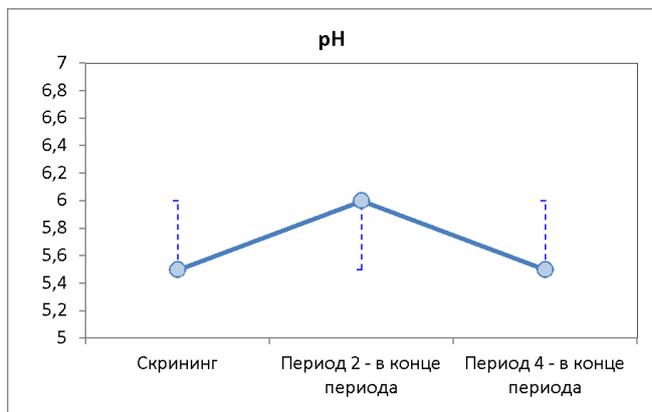
Наименование лабораторных показателей:					Цвет		Прозрачность		рН		Относительная плотность, г/л		Белок, г/л		Глюкоза, ммоль/л						
Референсные ИНВИТРО:					Мужчины:		соломенный, соломенно-желтый, желтый, светло-желтый		полная		5,0 - 8,0		1003 - 1035		0,00 - отрицательно		0,00 - отрицательно				
Ранд.№	Иниц.	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка		
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1004	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1023	норма	0,00	норма	0,00	норма	0,00	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	желтый	норма	полная	норма	6,5	норма	1009	норма	0,00	норма	0,00	норма	0,00	норма
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1023	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1027	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1011	норма	0,00	норма	0,00	норма		
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1031	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1026	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1017	норма	0,00	норма	0,00	норма		
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1030	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	светло-желтый	норма	полная	норма	7,0	норма	1026	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1028	норма	0,00	норма	0,00	норма		
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1020	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1014	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	6,0	норма	1015	норма	0,00	норма	0,00	норма		
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1033	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	5,5	норма	1030	норма	0,00	норма	0,00	норма		
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	светло-желтый	норма	полная	норма	7,0	норма	1025	норма	0,00	норма	0,00	норма		

(продолжение таблицы изъято)

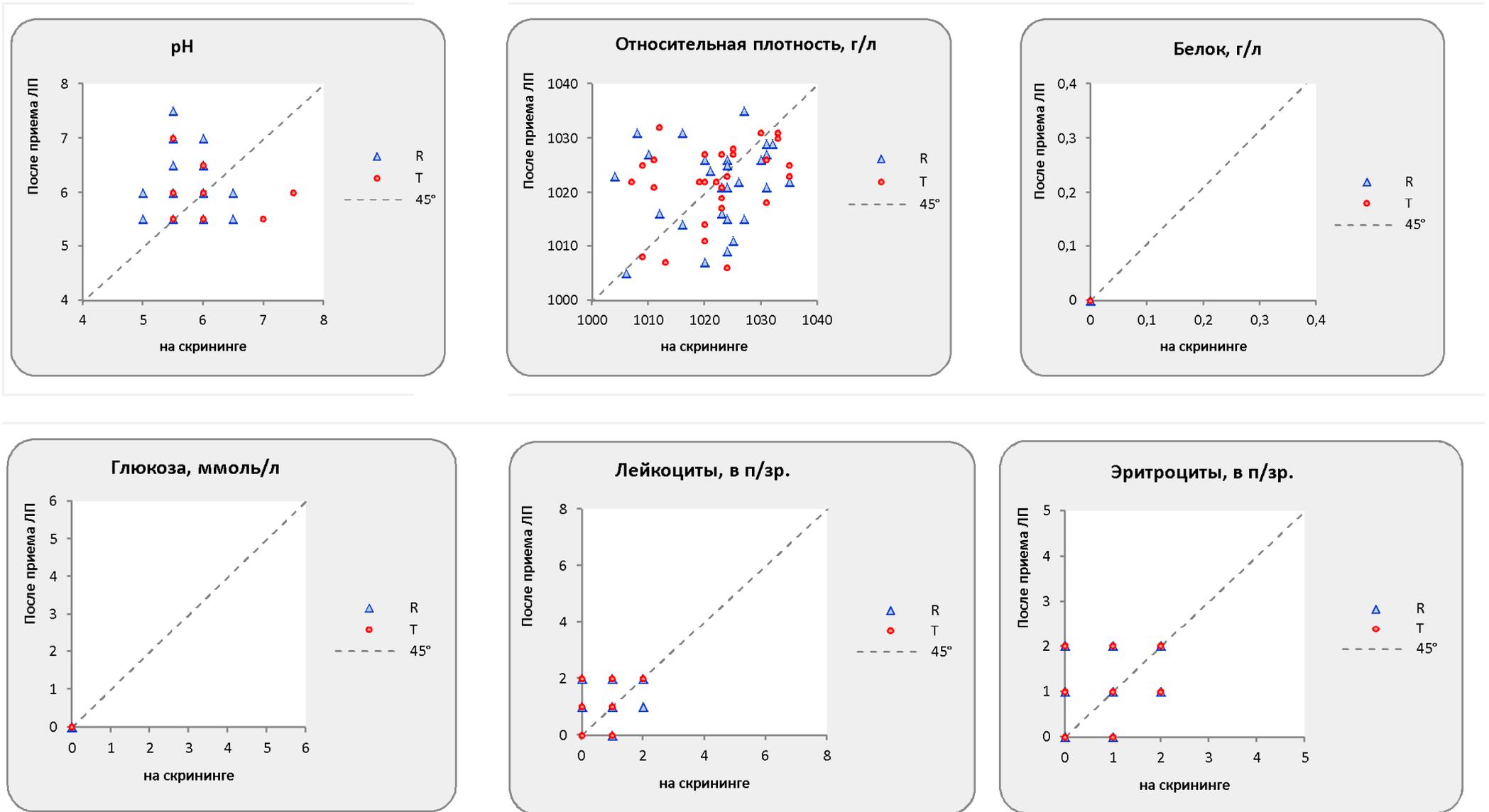
12.2.10.13 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (продолжение – микроскопия осадка)

Наименование лабораторных показателей:						Лейкоциты, в п/зр.		Эритроциты, в п/зр.		Соли			
Референсные ИНВИТРО:						Мужчины:		0 -	3	0 -	2	0 – отсутствуют, не обнаружены	
Ранд.№	Иниц.	Пол	Возраст	Вес	Этап регистрации	Дата	После приема	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка	значение	клинич. оценка
01	МАО	М	30	170	Скрининг	22.06.23	-	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1	норма	2	норма	0	норма
02	МГФ	М	37	174	Скрининг	19.06.23	-	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
03	КАМ	М	19	184	Скрининг	20.06.23	-	0	норма	1	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	2	норма	0	норма
04	РВА	М	26	169	Скрининг	20.06.23	-	1	норма	2	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1	норма	0	норма	0	норма
05	ГББ	М	23	179	Скрининг	19.06.23	-	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	0	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
06	КВВ	М	31	183	Скрининг	20.06.23	-	2	норма	1	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	2	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
07	РИН	М	31	178	Скрининг	20.06.23	-	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1	норма	1	норма	0	норма
08	АРН	М	34	180	Скрининг	19.06.23	-	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	1	норма	1	норма	0	норма
09	МДИ	М	34	186	Скрининг	19.06.23	-	1	норма	2	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1	норма	1	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	2	норма	0	норма
10	ТРА	М	32	189	Скрининг	19.06.23	-	1	норма	2	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	R	1	норма	2	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	R	2	норма	2	норма	0	норма
11	АНО	М	31	178	Скрининг	22.06.23	-	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 2 - в конце периода	13.07.23	T	1	норма	0	норма	0	норма
					Период 4 - в конце периода	10.08.23	T	1	норма	1	норма	0	норма

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.14 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения количественных показателей общего анализа мочи

12.2.10.15 Диаграммы, иллюстрирующие индивидуальные изменения количественных показателей общего анализа мочи



12.2.10.16 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах общего анализа мочи рандомизированных добровольцев

Отклонений от нормы не было.

12.2.10.17 Индивидуальные результаты тестов на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Этап регистрации	Результат теста				
				морфин	амфетамины	барбитураты	марихуана	бензодиазепины
1	01	МАО	скрининг	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
2	02	МГФ	скрининг	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
3	03	КАМ	скрининг	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.	отрицат.

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.18 Индивидуальные результаты теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Этап регистрации	Результат теста
1	01	МАО	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.
2	02	МГФ	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.
3	03	КАМ	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.
4	04	РВА	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.
5	05	ГББ	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.
6	06	КВВ	скрининг	отрицат.
			перед госпитализацией в период I	отрицат.
			перед госпитализацией в период II	отрицат.
			перед госпитализацией в период III	отрицат.
			перед госпитализацией в период IV	отрицат.

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.20 Индивидуальные результаты измерений основных жизненно важных показателей и их клиническая оценка

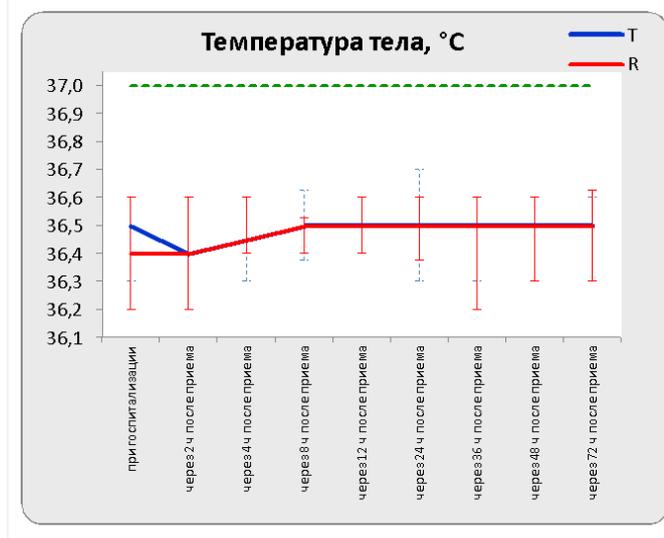
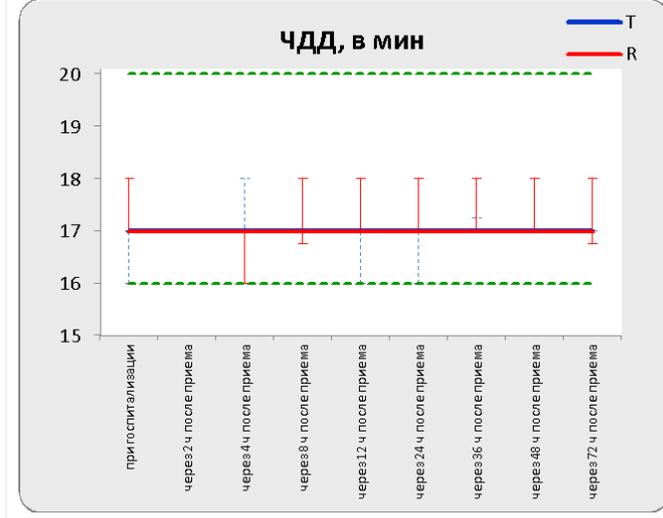
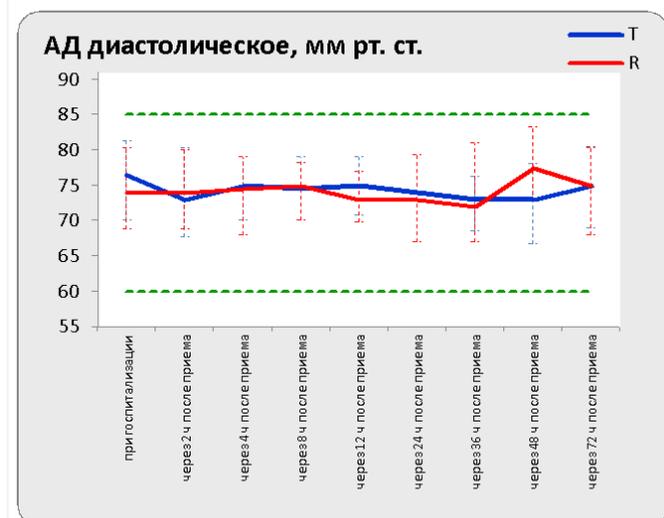
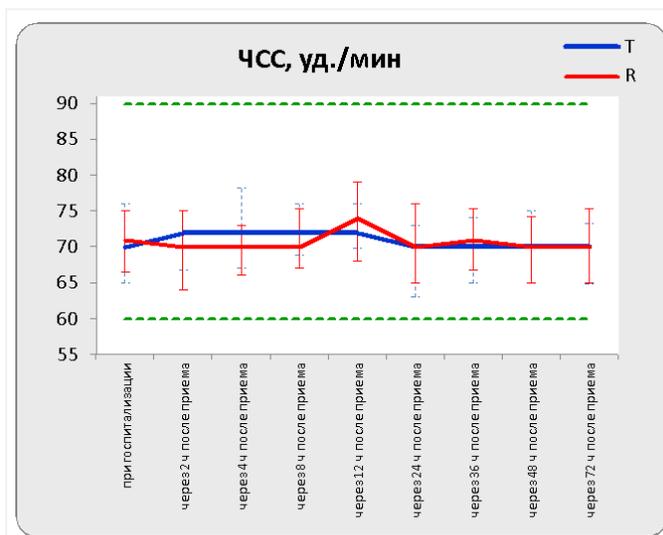
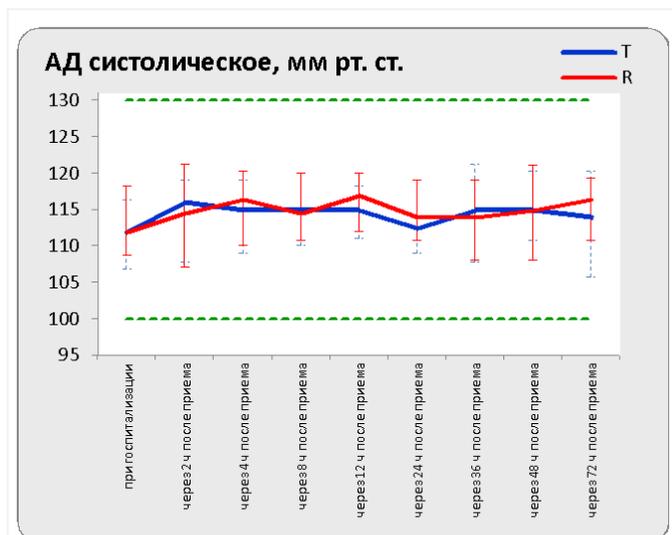
Ранд. №	Иниц.	Период	Препарат в периоде	Витальные функции, их единицы измерения и нормы: Когда регистрировались	АД сист.	АД диаст.	ЧСС	ЧДД	Темпер. тела	АД сист.	АД диаст.	ЧСС	ЧДД	Темпер. тела			
					100-130 мм рт. ст.	60-85 мм рт. ст.	60-90 уд./мин	16-20 в мин	не более 37,0 °С	Клиническая оценка							
01	МАО	Скрининг				118	83	76	17	36,4	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	до приема ЛП	113	84	76	18	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 2 ч после приема	118	84	70	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 4 ч после приема	115	79	72	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 8 ч после приема	117	67	74	17	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 12 ч после приема	112	70	62	16	36,5	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 24 ч после приема	117	70	62	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 36 ч после приема	117	62	70	18	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 48 ч после приема	113	76	75	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		1	T	через 72 ч после приема	117	62	70	17	36,9	норма	норма	норма	норма	норма	норма		
		2	R	до приема ЛП	117	69	71	18	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 2 ч после приема	118	70	80	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 4 ч после приема	101	62	69	16	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 8 ч после приема	112	73	61	16	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 12 ч после приема	128	75	72	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 24 ч после приема	103	64	72	18	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 36 ч после приема	114	82	70	18	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 48 ч после приема	112	84	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		2	R	через 72 ч после приема	114	82	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	до приема ЛП	117	81	74	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 2 ч после приема	101	76	76	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 4 ч после приема	111	82	70	16	36,5	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 8 ч после приема	129	82	61	18	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 12 ч после приема	123	79	66	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 24 ч после приема	117	62	84	19	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 36 ч после приема	117	72	65	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 48 ч после приема	112	66	70	18	36,3	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		3	T	через 72 ч после приема	120	83	71	18	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	до приема ЛП	105	67	74	16	36,3	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 2 ч после приема	112	84	62	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 4 ч после приема	110	79	70	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 8 ч после приема	119	81	71	19	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 12 ч после приема	105	74	65	16	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 24 ч после приема	117	64	70	18	36,5	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 36 ч после приема	116	84	70	18	36,4	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 48 ч после приема	113	84	67	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		4	R	через 72 ч после приема	116	84	73	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	
		02	МГФ	Скрининг			111	74	63	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма	норма
				1	R	до приема ЛП	107	74	62	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма	норма

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

Ранд. №	Иниц.	Период	Препарат в периоде	Витальные функции, их единицы измерения и нормы:	АД сист.	АД диаст.	ЧСС	ЧДД	Темпер. тела	АД сист.	АД диаст.	ЧСС	ЧДД	Темпер. тела
				Когда регистрировались	100-130 мм рт. ст.	60-85 мм рт. ст.	60-90 уд./мин	16-20 в мин	не более 37,0 °С	Клиническая оценка				
		1	R	через 2 ч после приема	110	84	67	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 4 ч после приема	112	76	74	16	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 8 ч после приема	115	72	70	19	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 12 ч после приема	112	70	68	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 24 ч после приема	117	62	74	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 36 ч после приема	119	62	74	18	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 48 ч после приема	119	85	62	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		1	R	через 72 ч после приема	120	84	77	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	до приема ЛП	104	71	73	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 2 ч после приема	117	67	72	17	36,4	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 4 ч после приема	105	67	63	18	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 8 ч после приема	115	82	73	18	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 12 ч после приема	113	78	77	18	36,4	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 24 ч после приема	124	82	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 36 ч после приема	102	74	62	17	36,4	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 48 ч после приема	119	84	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		2	T	через 72 ч после приема	109	81	63	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	до приема ЛП	107	63	62	17	36,4	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 2 ч после приема	113	60	88	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 4 ч после приема	108	71	71	16	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 8 ч после приема	106	69	73	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 12 ч после приема	104	81	87	16	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 24 ч после приема	112	74	63	19	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 36 ч после приема	104	69	70	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 48 ч после приема	107	71	69	18	36,4	норма	норма	норма	норма	норма
		3	R	через 72 ч после приема	118	74	63	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	до приема ЛП	120	79	68	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 2 ч после приема	112	83	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 4 ч после приема	110	70	66	17	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 8 ч после приема	114	70	73	16	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 12 ч после приема	120	84	62	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 24 ч после приема	125	76	70	18	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 36 ч после приема	111	63	70	18	36,5	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 48 ч после приема	123	81	74	17	36,7	норма	норма	норма	норма	норма
		4	T	через 72 ч после приема	125	79	70	17	36,6	норма	норма	норма	норма	норма

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.21 Диаграммы, иллюстрирующие динамику изменения основных жизненно важных показателей в периоды исследования фармакокинетики



12.2.10.22 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах измерений основных жизненно важных показателей рандомизированных добровольцев

Отклонений от нормы не было.

12.2.10.23 Индивидуальные результаты регистрации ЭКГ в 12 отведениях и их клиническая оценка

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Этап регистрации	Ритм	ЧСС, раз в мин	Клиническая оценка
1	01	МАО	скрининг	синусовый	76	норма
			Период 2 - в конце периода	синусовый	70	норма
			Период 4 - в конце периода	синусовый	73	норма
2	02	МГФ	скрининг	синусовый	63	норма
			Период 2 - в конце периода	синусовый	63	норма
			Период 4 - в конце периода	синусовый	70	норма
3	03	КАМ	скрининг	синусовый	74	норма
			Период 2 - в конце периода	синусовый	74	норма
			Период 4 - в конце периода	синусовый	62	норма
4	04	РВА	скрининг	синусовый	73	норма
			Период 2 - в конце периода	синусовый	65	норма
			Период 4 - в конце периода	синусовый	62	норма

(продолжение таблицы изъято)

12.2.10.24 Перечень имевших место отклонений от нормы в результатах регистрации ЭКГ в 12 отведениях рандомизированных добровольцев

Отклонений от нормы не было.

12.2.11 Индивидуальные данные о сопутствующей терапии добровольцев с НЯ/СНЯ

Не применимо.

12.3 ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ

12.3.1 ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений

Не применимо.

12.3.2 Другие ИРК, представленные на рассмотрение

Не применимо.

12.4 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ

12.4.1 График прохождения добровольцами этапов исследования (график визитов)

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Скрининг	Период I			Период II			Период III			Период IV			Завершение исследования		
				госпитализация	прием ЛП	окончание периода	Дата завершения	По протоколу? (1-да, 0-нет)	причина досрочного завершения									
1	01	МАО	22.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
2	02	МГФ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
3	03	КАМ	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
4	04	РВА	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
5	05	ГББ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
6	06	КВВ	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
7	07	РИН	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
8	08	АРН	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
9	09	МДИ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
10	10	ТРА	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
11	11	АНО	22.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
12	12	ЦВВ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
13	13	ЦОВ	21.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
14	14	ЧРС	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
15	15	УДИ	22.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
16	16	ВЕА	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
17	17	ДАМ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
18	18	ТАЮ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
19	19	СПС	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
20	20	НБГ	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
21	21	ДИС	20.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-
22	22	САВ	19.06.23	26.06.23	26.06.23	29.06.23	10.07.23	10.07.23	13.07.23	24.07.23	24.07.23	27.07.23	07.08.23	07.08.23	10.08.23	11.08.23	1	-

(продолжение таблицы изъято)

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО « [REDACTED] », Россия)

12.4.2 Тайминг приема ЛП и отбора проб (таблица регистрации времени приема ЛП и взятия проб крови добровольцев)

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Период	ЛП	Дата приема ЛП	Время уст-ки катетера	Время приема ЛП (0)	Время взятия пробы крови (ЧЧ:ММ)																		
								относительно момента приема ЛП (ч):																		
								0	0,334	0,667	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	8	12	24	36	48	72
1	01	ММА	1	T	26.06.23	7:50	8:00	7:50	8:20	8:40	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	14:00	16:00	20:00	8:00	20:00	8:00	8:00
			2	R	10.07.23	7:50	8:00	7:50	8:20	8:40	9:00	9:30	10:00	10:30	11:01	11:30	12:00	12:30	13:00	14:00	16:00	20:00	8:00	20:00	8:00	8:00
			3	T	24.07.23	7:50	8:00	7:50	8:20	8:40	9:00	9:30	10:01	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	14:00	16:00	20:00	8:00	20:00	8:00	8:00
			4	R	07.08.23	7:50	8:00	7:50	8:20	8:40	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	14:00	16:00	20:00	8:00	20:00	8:00	8:00
2	02	МГФ	1	R	26.06.23	7:52	8:02	7:52	8:22	8:42	9:02	9:32	10:02	10:32	11:02	11:32	12:02	12:32	13:02	14:02	16:02	20:02	8:02	20:02	8:02	8:02
			2	T	10.07.23	7:52	8:02	7:52	8:22	8:42	9:02	9:32	10:02	10:32	11:02	11:32	12:02	12:32	13:02	14:02	16:02	20:02	8:02	20:02	8:02	8:02
			3	R	24.07.23	7:52	8:02	7:52	8:22	8:42	9:02	9:32	10:02	10:32	11:02	11:32	12:02	12:32	13:02	14:02	16:02	20:02	8:02	20:02	8:02	8:02
			4	T	07.08.23	7:52	8:02	7:52	8:22	8:42	9:02	9:32	10:02	10:32	11:02	11:32	12:02	12:32	13:02	14:02	16:02	20:02	8:02	20:02	8:02	8:02
3	03	КАМ	1	R	26.06.23	7:54	8:04	7:54	8:24	8:44	9:04	9:34	10:04	10:34	11:04	11:34	12:04	12:34	13:04	14:04	16:04	20:04	8:04	20:04	8:04	8:04
			2	T	10.07.23	7:54	8:04	7:54	8:24	8:45	9:04	9:35	10:04	10:34	11:04	11:34	12:04	12:34	13:04	14:04	16:04	20:04	8:04	20:04	8:04	8:04
			3	R	24.07.23	7:54	8:04	7:54	8:24	8:44	9:04	9:34	10:04	10:34	11:04	11:34	12:04	12:34	13:04	14:04	16:04	20:04	8:04	20:04	8:04	8:04
			4	T	07.08.23	7:54	8:04	7:54	8:24	8:44	9:04	9:34	10:04	10:34	11:04	11:34	12:04	12:34	13:04	14:04	16:04	20:04	8:04	20:04	8:04	8:04
4	04	РВА	1	T	26.06.23	7:56	8:06	7:56	8:26	8:46	9:06	9:36	10:06	10:36	11:06	11:36	12:06	12:36	13:06	14:06	16:06	20:06	8:06	20:06	8:06	8:06
			2	R	10.07.23	7:56	8:06	7:56	8:26	8:46	9:06	9:36	10:07	10:36	11:06	11:36	12:06	12:36	13:06	14:06	16:06	20:06	8:06	20:06	8:06	8:06
			3	T	24.07.23	7:56	8:06	7:56	8:26	8:46	9:06	9:36	10:07	10:36	11:06	11:36	12:06	12:36	13:06	14:06	16:06	20:06	8:06	20:06	8:06	8:06
			4	R	07.08.23	7:56	8:06	7:56	8:26	8:46	9:06	9:36	10:06	10:36	11:06	11:36	12:06	12:36	13:06	14:06	16:06	20:06	8:06	20:06	8:06	8:06
5	05	ГББ	1	R	26.06.23	7:58	8:08	7:58	8:28	8:48	9:08	9:38	10:08	10:38	11:08	11:38	12:08	12:38	13:08	14:08	16:08	20:08	8:08	20:08	8:08	8:08
			2	T	10.07.23	7:58	8:08	7:58	8:28	8:48	9:08	9:38	10:08	10:38	11:08	11:38	12:08	12:38	13:08	14:08	16:08	20:08	8:08	20:08	8:08	8:08
			3	R	24.07.23	7:58	8:08	7:58	8:28	8:48	9:08	9:38	10:08	10:38	11:08	11:38	12:09	12:38	13:08	14:08	16:08	20:08	8:08	20:08	8:08	8:08
			4	T	07.08.23	7:58	8:08	7:58	8:28	8:48	9:08	9:38	10:08	10:38	11:08	11:38	12:08	12:38	13:08	14:08	16:08	20:08	8:08	20:08	8:08	8:08
6	06	КВВ	1	R	26.06.23	8:00	8:10	8:00	8:30	8:50	9:10	9:40	10:10	10:40	11:10	11:40	12:10	12:40	13:10	14:10	16:10	20:10	8:10	20:10	8:10	8:10
			2	T	10.07.23	8:00	8:10	8:00	8:30	8:50	9:11	9:40	10:10	10:40	11:10	11:40	12:10	12:40	13:10	14:10	16:10	20:10	8:10	20:10	8:10	8:10
			3	R	24.07.23	8:00	8:10	8:00	8:30	8:50	9:11	9:40	10:10	10:40	11:10	11:40	12:10	12:40	13:10	14:10	16:10	20:10	8:10	20:10	8:10	8:10
			4	T	07.08.23	8:00	8:10	8:00	8:30	8:50	9:10	9:40	10:10	10:40	11:10	11:40	12:10	12:40	13:10	14:10	16:10	20:10	8:10	20:10	8:10	8:10
7	07	РИН	1	T	26.06.23	8:02	8:12	8:02	8:32	8:52	9:12	9:42	10:12	10:42	11:12	11:42	12:12	12:42	13:12	14:12	16:12	20:12	8:12	20:12	8:12	8:12
			2	R	10.07.23	8:02	8:12	8:02	8:32	8:52	9:12	9:42	10:12	10:42	11:12	11:42	12:12	12:42	13:12	14:12	16:12	20:12	8:12	20:12	8:12	8:12
			3	T	24.07.23	8:02	8:12	8:02	8:32	8:52	9:12	9:42	10:12	10:42	11:12	11:42	12:12	12:42	13:13	14:12	16:12	20:12	8:12	20:12	8:12	8:12
			4	R	07.08.23	8:02	8:12	8:02	8:32	8:52	9:12	9:42	10:12	10:42	11:12	11:42	12:12	12:42	13:13	14:12	16:12	20:12	8:12	20:12	8:12	8:12
8	08	АРН	1	T	26.06.23	8:04	8:14	8:04	8:34	8:54	9:14	9:44	10:14	10:44	11:14	11:44	12:14	12:44	13:14	14:14	16:14	20:14	8:14	20:14	8:14	8:14
			2	R	10.07.23	8:04	8:14	8:04	8:34	8:54	9:14	9:44	10:14	10:44	11:14	11:44	12:14	12:44	13:14	14:14	16:14	20:14	8:14	20:14	8:14	8:14
			3	T	24.07.23	8:04	8:14	8:04	8:34	8:54	9:14	9:44	10:14	10:44	11:14	11:44	12:14	12:44	13:14	14:14	16:14	20:14	8:14	20:14	8:14	8:14
			4	R	07.08.23	8:04	8:14	8:04	8:34	8:54	9:14	9:44	10:14	10:44	11:14	11:44	12:14	12:44	13:14	14:14	16:14	20:14	8:14	20:14	8:14	8:14
9	09	МДИ	1	R	26.06.23	8:06	8:16	8:06	8:36	8:56	9:16	9:46	10:16	10:46	11:16	11:46	12:16	12:46	13:16	14:16	16:16	20:16	8:16	20:16	8:16	8:16
			2	T	10.07.23	8:06	8:16	8:06	8:36	8:56	9:16	9:46	10:16	10:46	11:16	11:46	12:16	12:46	13:16	14:16	16:16	20:16	8:16	20:16	8:16	8:16
			3	R	24.07.23	8:06	8:16	8:06	8:36	8:56	9:16	9:46	10:16	10:46	11:16	11:46	12:16	12:46	13:16	14:16	16:16	20:16	8:16	20:16	8:16	8:16
			4	T	07.08.23	8:06	8:16	8:06	8:36	8:56	9:16	9:46	10:16	10:46	11:16	11:46	12:16	12:46	13:16	14:16	16:16	20:16	8:16	20:16	8:16	8:16
10	10	ГРА	1	T	26.06.23	8:08	8:18	8:08	8:38	8:58	9:18	9:48	10:18	10:48	11:18	11:48	12:18	12:48	13:18	14:18	16:18	20:18	8:18	20:18	8:18	8:18
			2	R	10.07.23	8:08	8:18	8:08	8:38	8:58	9:18	9:48	10:18	10:48	11:18	11:48	12:18	12:48	13:18	14:18	16:18	20:18	8:18	20:18	8:18	8:18
			3	T	24.07.23	8:08	8:18	8:08	8:38	8:58	9:18	9:48	10:18	10:48	11:18	11:48	12:18	12:48	13:18	14:18	16:18	20:18	8:18	20:18	8:18	8:18
			4	R	07.08.23	8:08	8:18	8:08	8:38	8:58	9:18	9:48	10:18	10:48	11:18	11:48	12:18	12:48	13:18	14:18	16:18	20:18	8:18	20:18	8:18	8:18

(продолжение таблицы изъято)

12.4.3 Перечень имевших место отклонений в графике отбора проб крови

Ранд. №	Иниц.	Период	ЛП	Время приема ЛП	№ точки отбора	Плановое время отбора (в часах после приема ЛП)	Фактическое время взятия образца	Отклонение времени от планового	Допустимо по протоколу	Отклонение разрешено по протоколу?
01	МАО	2	R	8:00	8	3	11:01	+1 мин	±3 мин	да
01	МАО	3	T	8:00	6	2	10:01	+1 мин	±3 мин	да
03	КАМ	2	T	8:04	3	0,667	8:45	+1 мин	±3 мин	да
03	КАМ	2	T	8:04	5	1,5	9:35	+1 мин	±3 мин	да
04	РВА	2	R	8:06	6	2	10:07	+1 мин	±3 мин	да
04	РВА	3	T	8:06	6	2	10:07	+1 мин	±3 мин	да
05	ГББ	3	R	8:08	10	4	12:09	+1 мин	±3 мин	да
06	КВВ	2	T	8:10	4	1	9:11	+1 мин	±3 мин	да
06	КВВ	3	R	8:10	4	1	9:11	+1 мин	±3 мин	да
07	РИН	3	T	8:12	12	5	13:13	+1 мин	±3 мин	да
07	РИН	4	R	8:12	12	5	13:13	+1 мин	±3 мин	да
11	АНО	3	R	8:00	10	4	12:01	+1 мин	±3 мин	да
13	ЩОВ	2	R	8:04	3	0,667	8:45	+1 мин	±3 мин	да
22	САВ	2	R	8:04	2	0,334	8:25	+1 мин	±3 мин	да
22	САВ	2	R	8:04	3	0,667	8:45	+1 мин	±3 мин	да
22	САВ	3	T	8:04	2	0,334	8:25	+1 мин	±3 мин	да
22	САВ	3	T	8:04	11	4,5	12:35	+1 мин	±3 мин	да
23	ПАЮ	3	T	8:06	4	1	9:07	+1 мин	±3 мин	да
25	ЧРИ	2	T	8:10	2	0,334	8:31	+1 мин	±3 мин	да
25	ЧРИ	2	T	8:10	3	0,667	8:51	+1 мин	±3 мин	да
29	ЗАД	3	T	8:00	8	3	11:01	+1 мин	±3 мин	да
30	СИА	3	R	8:02	3	0,667	8:43	+1 мин	±3 мин	да
31	КЕВ	3	T	8:04	4	1	9:05	+1 мин	±3 мин	да
32	ХАА	2	T	8:06	2	0,334	8:27	+1 мин	±3 мин	да
36	КИА	2	T	8:14	6	2	10:15	+1 мин	±3 мин	да
37	ААН	2	T	8:16	2	0,334	8:37	+1 мин	±3 мин	да
37	ААН	3	R	8:16	4	1	9:17	+1 мин	±3 мин	да
38	ТВВ	2	R	8:18	6	2	10:19	+1 мин	±3 мин	да
39	МЕВ	3	T	8:00	3	0,667	8:41	+1 мин	±3 мин	да
48	АЕВ	3	R	8:00	3	0,667	8:41	+1 мин	±3 мин	да
50	ОРЮ	3	T	8:04	2	0,334	8:25	+1 мин	±3 мин	да
54	ССВ	2	R	8:12	2	0,334	8:33	+1 мин	±3 мин	да
55	ЛВС	4	T	8:14	3	0,667	8:55	+1 мин	±3 мин	да

12.4.4 Индивидуальные данные о принятой дозе пазопаниба

№ п/п	Рандом. №	Инициалы	Период I (препарат)	Период II (препарат)	Период III (препарат)	Период IV (препарат)	Всего
1	01	МАО	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
2	02	МГФ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
3	03	КАМ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
4	04	РВА	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
5	05	ГББ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
6	06	КВВ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
7	07	РИН	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
8	08	АРН	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
9	09	МДИ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
10	10	ТРА	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
11	11	АНО	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
12	12	ЦВВ	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
13	13	ЦОВ	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
14	14	ЧРС	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
15	15	УДИ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
16	16	ВЕА	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
17	17	ДАМ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
18	18	ТАЮ	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	1600 мг
19	19	СПС	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг
20	20	НБГ	400 мг (Т)	400 мг (R)	400 мг (Т)	400 мг (R)	1600 мг

(продолжение таблицы изъято)

12.5 ФАРМАКОКИНЕТИКА

12.5.1 Порядок анализа фармакокинетического уравнения

Конечный (терминальный) участок фармакокинетической кривой в интервале $(t-\infty)$ описывался с помощью экспоненты, исходя из предположения, что в этом интервале концентрации активного вещества $C(t)$ убывают моноэкспоненциально:

$$C(t) = A \cdot e^{-K_{el} \cdot t}$$

Параметры такой экспоненты A и K_{el} оценивались методом наименьших квадратов по фактическим значениям времен отбора проб крови, относящихся к терминальному участку фармакокинетической кривой (для всех временных точек, превышающих t_{max} и имеющих ненулевую концентрацию активного вещества), и значениям логарифмов концентраций активного вещества в этих временных точках (Рисунок 12.1).

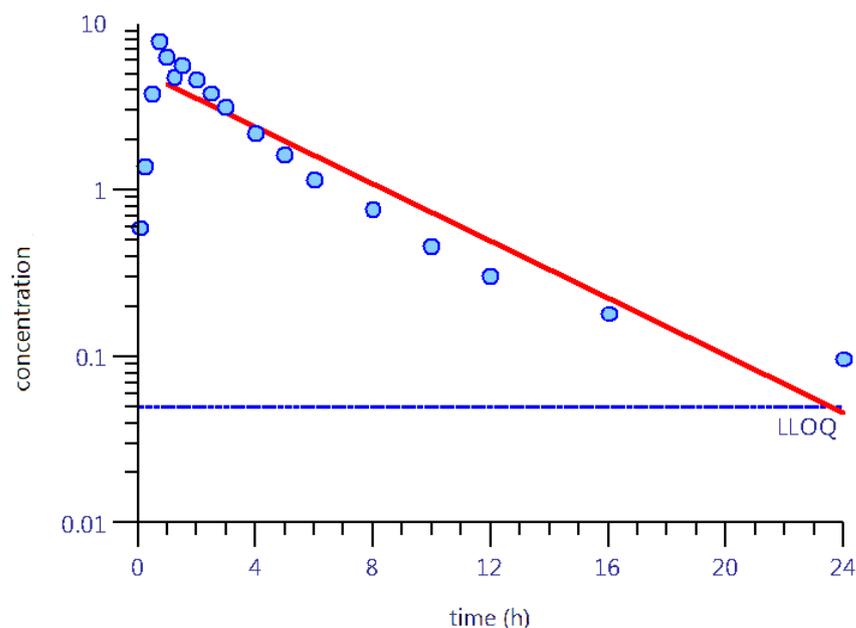


Рисунок 12.1 – Линейная регрессия терминального периода (принципиальная схема)

12.5.2 Порядок расчета фармакокинетических параметров

Связанный с константой скорости терминальной элиминации период полувыведения $t_{1/2}$ рассчитывался по формуле:

$$t_{1/2} = \ln(2)/k_{el}.$$

Индивидуальные значения площади под кривой «плазменная концентрация - время» $AUC_{(0-t)}$ были рассчитаны с помощью метода трапеций по формуле:

$$AUC_{(0-t)} = \sum_{p=2}^n \frac{(C_p + C_{p-1}) * (t_p - t_{p-1})}{2},$$

где C_p – концентрация активного вещества в момент времени t_p ($p=1, 2, 3, \dots, n$);

t_p – фактическое время отбора p -го образца плазмы крови;

n – номер по порядку последней пробы.

Индивидуальные значения площади под фармакокинетической кривой от нуля до бесконечности $AUC_{(0-\infty)}$ рассчитывали на основе экспоненциальной экстраполяции данных:

$$AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + \frac{\hat{C}_{last}}{k_{el}}$$

В формуле выше \hat{C}_{last} – расчетное значение концентрации активного вещества в n -й пробе.

Значение \hat{C}_{last} рассчитывали на основе полученных коэффициентов A и k_{el} линейной регрессии зависимости «логарифм плазменной концентрации - время» на терминальном участке фармакокинетической кривой по формуле:

$$\hat{C}_{last} = A \cdot e^{-k_{el}(t_n - t_1)}$$

где t_1 – фактическое время приема лекарственного препарата;

t_n – фактическое время взятия n -й пробы;

A и k_{el} – коэффициенты регрессионного уравнения.

Индивидуальные значения остаточной площади $AUC_{(t-\infty)}$ рассчитывали по формуле:

$$AUC_{(t-\infty)} = \frac{AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}}{AUC_{(0-\infty)}}$$

Индивидуальные значения среднего времени удержания активного вещества рассчитывались по формуле:

$$MRT = \frac{AUMC_{(0-\infty)}}{AUC_{(0-\infty)}},$$

где

$$AUMC_{(0-\infty)} = AUMC_{(0-t)} + \frac{\hat{C}_{last} * t_n}{k_{el}} + \frac{\hat{C}_{last}}{(k_{el})^2},$$

$$AUMC_{(0-t)} = \sum_{p=2}^n \frac{(C_p * t_p + C_{p-1} * t_{p-1}) * (t_p - t_{p-1})}{2},$$

t_n – фактическое время взятия n -й пробы.

12.5.3 Таблица индивидуальных значений фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения

Период 1

Ранд. № добр.	ЛПП	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	K _{el}	N _{el}	MRT	t _{lag}
		МКГ·ч/мл	МКГ·ч/мл	МКГ/мл	ч	ч	1/ч		ч	ч
01	T	91,00	100,32	4,3546	1,5	20,4	0,0339	14	30,17	0,334
02	R	80,44	88,30	3,5945	1,5	19,9	0,0349	14	29,94	0,334
03	R	143,53	163,04	5,6289	2	22,8	0,0304	13	33,40	0,334
04	T	22,70	25,63	1,0962	3	22,2	0,0312	11	33,02	0,334
05	R	95,32	143,73	3,2433	1,5	44,3	0,0157	14	65,87	0,334
06	R	83,92	109,17	2,6454	5	33,4	0,0208	7	50,12	0,334
07	T	165,63	225,68	4,7500	4,5	36,5	0,0190	8	54,48	0,334
08	T	120,07	157,10	3,5382	2,5	34,6	0,0201	12	50,01	0,334
09	R	99,05	134,93	3,0943	4	36,0	0,0193	9	54,62	0,667
10	T	30,77	37,88	1,7614	2,5	28,3	0,0245	12	43,47	1
11	R	145,16	187,65	3,1714	24	31,5	0,0220	3	49,43	0,334
12	T	43,18	65,33	1,0314	4,5	45,1	0,0154	8	66,66	0,667
13	T	62,56	74,46	2,1456	3	26,7	0,0260	11	40,77	0,334
14	T	59,79	71,19	2,0471	5	27,2	0,0255	7	38,91	0,334
15	R	65,63	79,25	2,2565	4	28,1	0,0247	9	41,64	0,667
16	R	75,96	93,85	2,6949	3,5	29,1	0,0239	10	43,12	0,334
17	R	213,53	311,42	7,4606	1,5	42,4	0,0164	14	62,16	0,334
18	R	78,98	96,30	4,2871	5	28,9	0,0240	7	41,88	0,334
19	T	100,89	142,71	2,6290	4	40,5	0,0171	9	58,58	0,334
20	T	260,72	354,20	9,2764	3	35,9	0,0193	11	54,51	0,334
21	R	146,84	169,58	4,0777	6	24,8	0,0280	6	37,42	0,334
22	T	195,18	371,81	4,6069	4,5	65,6	0,0106	8	95,98	0,334
23	T	145,17	175,03	5,7969	2	27,0	0,0257	13	41,00	0,334
24	R	108,53	149,90	3,1315	3,5	38,0	0,0182	10	56,12	0,334
25	R	71,91	79,60	3,4905	4	20,9	0,0332	9	29,73	0,334
26	R	31,50	47,38	1,2819	3,5	45,1	0,0154	10	65,67	0,334
27	T	174,08	192,47	6,0131	3,5	20,9	0,0331	10	32,13	0,334
28	T	132,08	142,40	6,2452	4,5	18,5	0,0375	8	27,81	0,334
29	T	53,34	71,68	1,7277	4	35,3	0,0197	9	52,76	0,667
30	R	110,40	122,59	3,3966	2,5	22,3	0,0311	12	33,97	0,334
31	T	97,10	122,71	2,9416	1	31,4	0,0221	15	46,23	0,334
32	R	81,51	88,61	3,1509	3	20,4	0,0340	11	31,00	0,334

Пазопаниб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «[REDACTED]», Россия)

Ранд. № добр.	ЛП	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	K _{el}	N _{el}	MRT,	t _{lag}
		МКГ·Ч/МЛ	МКГ·Ч/МЛ	МКГ/МЛ	Ч	Ч	1/Ч		Ч	Ч
33	R	190,30	272,41	5,4595	4,5	40,3	0,0172	8	60,17	0,667
34	T	59,82	75,20	2,2186	1,5	30,0	0,0231	14	45,36	0,334
35	T	141,40	192,42	3,4291	2	39,1	0,0177	13	54,67	0,334
36	R	190,92	198,41	5,7931	8	14,2	0,0489	5	29,34	0,667
37	R	144,08	175,50	5,3868	2,5	28,0	0,0247	12	41,62	0,334
38	T	118,33	134,64	5,6961	1,5	22,3	0,0311	14	34,01	0,334
39	T	196,22	239,52	6,3420	2	29,0	0,0239	13	42,17	0,334
40	R	212,37	276,81	7,1198	4,5	33,5	0,0207	8	48,93	0,334
41	T	239,89	323,68	7,7892	2	35,8	0,0194	13	53,37	0,334
42	R	69,88	96,88	3,0638	1,5	36,3	0,0191	14	56,17	0,334
43	T	344,01	529,64	9,3277	3,5	46,8	0,0148	10	68,53	0,334
44	R	109,74	173,98	4,2314	4,5	47,8	0,0145	8	71,28	0,334
45	T	78,53	96,22	3,0733	2	28,4	0,0244	13	42,90	0,334
46	T	313,56	593,96	7,5340	2	65,9	0,0105	13	95,40	0,334
47	R	8,15	13,84	0,4217	3,5	55,5	0,0125	10	80,74	0,667
48	R	215,33	266,95	6,5695	3,5	29,3	0,0236	10	43,93	0,334
49	R	31,19	60,80	0,8745	2,5	68,5	0,0101	12	99,58	0,334
50	T	58,08	87,38	1,6471	2	45,0	0,0154	13	66,02	0,334
51	R	139,54	164,76	5,6777	4	25,9	0,0268	9	38,19	0,334
52	T	75,20	82,90	3,9370	1,5	20,1	0,0346	13	29,19	0,667
53	T	158,70	190,60	5,1631	4	28,1	0,0247	9	41,18	0,334
54	T	165,88	180,72	7,0779	4	19,4	0,0358	9	29,70	0,334
55	R	159,33	190,10	6,4972	3,5	26,4	0,0262	10	39,41	0,334
56	R	180,32	199,89	5,6746	8	20,2	0,0344	5	33,45	0,667
N		56	56	56	56	56	56	56	56	56
Mean		124,77	164,52	4,2245	3,7	32,8	0,0237	10	48,89	0,40
Geom		103,14	133,09	3,5994	3,1	30,9	0,0224	10	46,34	0,38
Median		110,07	143,22	3,7658	3,5	29,2	0,0237	10	43,70	0,334
SD		71,25	112,13	2,1430	3,1	12,0	0,0079	2,7	17,11	0,15
SE		9,52	14,98	0,2864	0,4	1,6	0,0011	0,4	2,29	0,02
CV, %		57%	68%	51%	85%	37%	33%	26%	35%	37%
1st Qua		74,38	88,07	2,6825	2	24,3	0,0181	8,75	36,57	0,334
3rd Qua		165,70	192,43	5,7204	4,125	38,3	0,0286	13	56,13	0,334
min		8,15	13,84	0,4217	1	14,2	0,0101	3	27,81	0,334
max		344,01	593,96	9,3277	24	68,5	0,0489	15	99,58	1

(продолжение таблицы изъято)

12.5.4 Результаты оценки остаточной площади

Примечание – пустые ячейки в таблице соответствуют отсутствующим ФК-профилям досрочно исключенных добровольцев.

Рандомизационный № добровольца	Препарат	Значения параметров фармакокинетики Pazopanib		Значение остаточной площади $AUC_{(t-\infty)} = (AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}) / AUC_{(0-\infty)}$
		$AUC_{(0-t)}$, МКГ · Ч / МЛ	$AUC_{(0-\infty)}$, МКГ · Ч / МЛ	
Период 1				
01	T	91,00	100,32	9,3%
02	R	80,44	88,30	8,9%
03	R	143,53	163,04	12,0%
04	T	22,70	25,63	11,4%
05	R	95,32	143,73	33,7%
06	R	83,92	109,17	23,1%
07	T	165,63	225,68	26,6%
08	T	120,07	157,10	23,6%
09	R	99,05	134,93	26,6%
10	T	30,77	37,88	18,8%
11	R	145,16	187,65	22,6%
12	T	43,18	65,33	33,9%
13	T	62,56	74,46	16,0%
14	T	59,79	71,19	16,0%
15	R	65,63	79,25	17,2%
16	R	75,96	93,85	19,1%
17	R	213,53	311,42	31,4%
18	R	78,98	96,30	18,0%
19	T	100,89	142,71	29,3%
20	T	260,72	354,20	26,4%
21	R	146,84	169,58	13,4%
22	T	195,18	371,81	47,5%
23	T	145,17	175,03	17,1%
24	R	108,53	149,90	27,6%
25	R	71,91	79,60	9,7%
26	R	31,50	47,38	33,5%
27	T	174,08	192,47	9,6%
28	T	132,08	142,40	7,3%
29	T	53,34	71,68	25,6%
30	R	110,40	122,59	9,9%
31	T	97,10	122,71	20,9%
32	R	81,51	88,61	8,0%

(продолжение таблицы изъято)

12.5.5 Таблицы индивидуальных значений логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров активного вещества после приема исследуемого препарата и препарата сравнения

Действующее вещество: <i>Paзopаниб</i>			
Рандомизационный № добровольца	ЛП	$\ln(AUC_{(0-t)})$	$\ln(C_{max})$
Период 1			
01	T	4,51091	1,47124
02	R	4,38747	1,27942
03	R	4,96655	1,72792
04	T	3,12252	0,09183
05	R	4,55729	1,17659
06	R	4,42986	0,97281
07	T	5,10978	1,55815
08	T	4,78811	1,26361
09	R	4,59567	1,12955
10	T	3,42644	0,56613
11	R	4,97783	1,15418
12	T	3,76529	0,03087
13	T	4,13615	0,76340
14	T	4,09076	0,71641
15	R	4,18401	0,81382
16	R	4,33020	0,99135
17	R	5,36378	2,00964
18	R	4,36916	1,45562
19	T	4,61405	0,96659
20	T	5,56346	2,22748
21	R	4,98935	1,40552
22	T	5,27390	1,52755
23	T	4,97793	1,75732
24	R	4,68705	1,14150
25	R	4,27543	1,25004
26	R	3,44998	0,24838
27	T	5,15952	1,79394
28	T	4,88337	1,83182
29	T	3,97674	0,54681
30	R	4,70409	1,22279
31	T	4,57575	1,07894
32	R	4,40071	1,14767

Действующее вещество: <i>Разопаниб</i>			
Рандомизационный № добровольца	ЛП	$\ln(AUC_{(0-t)})$	$\ln(C_{max})$
33	R	5,24859	1,69736
34	T	4,09141	0,79689
35	T	4,95158	1,23229
36	R	5,25185	1,75667
37	R	4,97039	1,68395
38	T	4,77349	1,73978
39	T	5,27921	1,84720
40	R	5,35832	1,96287
41	T	5,48020	2,05273
42	R	4,24681	1,11966
43	T	5,84068	2,23299
44	R	4,69815	1,44253
45	T	4,36354	1,12274
46	T	5,74799	2,01943
47	R	2,09836	-0,86348
48	R	5,37216	1,88244
49	R	3,44015	-0,13408
50	T	4,06180	0,49901
51	R	4,93836	1,73655
52	T	4,32012	1,37041
53	T	5,06701	1,64155
54	T	5,11128	1,95698
55	R	5,07099	1,87137
56	R	5,19472	1,73600
N		56	56
Mean		4,63608	1,28076
SD		0,68932	0,62957
SE		0,09211	0,08413
CV, %		15	49
1st Qua		4,30895	0,98672
3rd Qua		5,11015	1,74400
min		2,09836	-0,86348
max		5,84068	2,23299

(продолжение таблицы изъято)

12.5.6 Таблицы индивидуальных значений фармакокинетических параметров досрочно исключенных из исследования добровольцев

Данные о концентрациях пазопаниба, полученные от трех досрочно исключенных из исследования добровольцев, позволили рассчитать фармакокинетические параметры за периоды I-II и использовать их в статистическом анализе. Поэтому данные от трех досрочно исключенных из исследования добровольцев представлены в соответствующих таблицах вместе с остальными добровольцами.