

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АБІРАТЕРОН САНДОЗ® 250 АБІРАТЕРОН САНДОЗ® 500		
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб		
2) проведені дослідження	Так	<u>Ні</u> <u>x</u>	
Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «генеричний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень відповідно до вимог розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 №426 [зі змінами, чинна редакція] та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС.			
2. Фармакологія:			
1) первинна фармакодинаміка		-	
2) вторинна фармакодинаміка		-	
3) фармакологія безпеки		-	
4) фармакодинамічні взаємодії		-	
3. Фармакокінетика:			
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації		-	
2) всмоктування		-	
3) розподіл		-	
4) метаболізм		-	
5) виведення		-	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)		-	
7) інші фармакокінетичні дослідження		-	
4. Токсикологія:			
1) токсичність у разі одноразового введення		-	
2) токсичність у разі повторних введень		-	
3) генотоксичність:		-	
in vitro		-	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)		-	
4) канцерогенність:		-	

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	-

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Лушенко О.М.
(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АБРАТЕРОН САНДОЗ® 250 АБРАТЕРОН САНДОЗ® 500
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія (випуск серій); Ремедіка Лтд., Кіпр (виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль серій, випуск серій); Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина (вторинне пакування).
4. Проведені випробування	<u>Так</u> Ні Якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Назва: відкрите, збалансоване, рандомізоване, дволікувальне, двопослідовне, чотириетапне, однодозове, перехресне повністю репліковане дослідження біоеквівалентності досліджуваного ГЛЗ від PharOS Ltd., Греція і ZYTIGA, таблетки 500 мг від Janssen-Cilag International NV, Бельгія у здорових дорослих чоловіках у стані натще. 18-VIN-0695; версія 01 від 31.10.2018 (з поправкою 001 і виправленнями 001, 002 та 003).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	26 днів
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість добровольців: 28 Фактична кількість добровольців: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти та оцінити порівняльну біодоступність одноразової дози досліджуваного ГЛЗ від PharOS Ltd., Греція і ZYTIGA, таблетки 500 мг від Janssen-Cilag International NV, Бельгія у здорових дорослих чоловіків у стані натще, а також контролювати безпеку і переносимість суб'єктів.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було розроблено як рандомізоване, відкрите, збалансоване, дволікувальне, чотириетапне, дво послідовне, одnodозове, перехресне повністю репліковане дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих чоловіків у стані натще, а також контролювати безпеку і переносимість суб'єктів.
12. Основні критерії включення	Здорові, некурці (принаймні протягом 6 місяців до першого прийому лікарського засобу), не початківці, добровольці, готові взяти участь у віці від 18 до 45 років (включно) і з вагою, що знаходиться в межах норми відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно)), з мінімальною вагою 55 кг були відібрані на основі лабораторних оцінок, медичної історії, клінічного обстеження (включаючи життєві показники (сидячи артеріальний тиск, температура тіла в ротовій порожнині, частота пульсу та частота дихання), фізичне обстеження та системне обстеження), записів ЕКГ та ехокардіограми під час скринінгу. Перевірка сечі на зловживання наркотиками і тест на алкоголь були проведені у день допуску до кожного періоду дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абіраторону ацетат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. Спосіб застосування: перорально. Дозування: 500 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ZYTIGA (абіраторону ацетат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. Спосіб застосування: перорально. Дозування: 500 мг.
15. Супутня терапія	Суб'єктам було вказано не вживати жодних призначених лікарем ліків або безрецептурних препаратів, включаючи вітаміни та трав'яні засоби, протягом 30 днів до початку прийому дози в період 01 до завершення дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Оскільки це дослідження біоеквівалентності, клінічна оцінка ефективності не проводилася. Однак були оцінені фармакокінетичні параметри випробуваного препарату (Т) та референту (R). Критерії для висновку щодо біоеквівалентності були наступні: На основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для середнього геометричного співвідношення мінімальних квадратів фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} було зроблено висновок про те, чи є випробуваний препарат біоеквівалентним референту в умовах натще. Для AUC _{0-t} діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,0-125,0% для 90% довірчих інтервалів середнього геометричного співвідношення мінімальних квадратів (T/R). Для C _{max} була оцінена внутрішньосуб'єктна величина CV для референта. Якщо внутрішньосуб'єктне CV для референта C _{max} було менше або дорівнює 0,30, до C _{max} застосовується звичайний діапазон прийнятності 80,0% - 125,0% для біоеквівалентності.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

17. Критерії оцінки безпеки	Життєві показники перед введенням дози (артеріальний тиск сидячи та частоту радіального пульсу) вимірювали перед дозуванням досліджуваних препаратів (вранці у день введення дози). Життєво важливі ознаки після введення дози (артеріальний тиск та частота радіального пульсу сидячи) вимірювалися через 1,00, 3,00, 6,00 та 13,00 годин після прийому дози в кожному періоді дослідження. Артеріальний тиск після введення дози та частота радіального пульсу сидячи вимірювалися протягом ± 45 хвилин від запланованого часу. Запис ЕКГ проводився через 2,00 години після прийому дози та перед випискою в кожному періоді. Запис ЕКГ також проводився у день надходження на періоди 02, 03 та 04. Запис ЕКГ через 2,00 години після дози проводився протягом ± 30 хвилин від запланованого часу. Оцінка безпеки сироваткових електролітів (натрій, калій, хлорид та фосфор) проводилася через 2,00 години після прийому дози в кожному періоді та в день надходження на періоди 02, 03 та 04. Клінічне обстеження (життєві показники – артеріальний тиск сидячи, температура тіла в ротовій порожнині, частота радіального пульсу та частота дихання; фізичне обстеження та системне обстеження) проводилося в день надходження, перед випискою в кожному періоді та у кінці дослідження. Суб'єктів опитували щодо їх самопочуття під час клінічного обстеження, під час запису артеріального тиску та частоти радіального пульсу сидячи, під час останнього збору крові в стаціонарі та під час збору амбулаторних зразків крові у кожному періоді. Оцінка безпеки після дослідження (запис ЕКГ, гематологічні та біохімічні параметри (SGOT, SGPT, білірубін, креатинін, сечовина, натрій, калій, фосфор, тригліцериди і хлорид)) проводилася у кінці дослідження.
18. Статистичні методи	Дані для оцінки фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, λ_Z та $AUC_{\%Extrap_obs}$ планували розрахувати за допомогою неклітинкової моделі за допомогою Phoenix WinNonlin® 8.0 (Pharsight Corporation, США). Статистичний аналіз був проведений на основі логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для абіратерону з використанням пакета SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC,). Для абіратерону логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри C_{max} та AUC_{0-t} були проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням PROC GLM в SAS® Software, Версія 9.4. У моделі PROC GLM в SAS® Software були включені фіксовані ефекти послідовності, лікування, періоду і суб'єкта (послідовність). Ефект послідовності перевіряли, використовуючи ефект суб'єкта (послідовність) як термін помилки. Ефект послідовності перевірявся на рівні значущості 0,10, а інші основні ефекти, пов'язані з лікуванням і періодом, перевірялися на рівні значущості 0,05. Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх значень мінімальних квадратів, різницю між скоригованими середніми значеннями препаратів і стандартну помилку, пов'язану з різницею. Зазначені аналізи проводилися з використанням процедури PROC GLM в SAS® Software Версія 9.4.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, віком від 18 до 45 років (включно), азійської раси.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

20. Результати ефективності	Прямого вимірювання ефективності не проводилося. Концентрації препарату оцінювалися у плазмі крові суб'єктів для отримання фармакокінетичних профілів. 90% довірчий інтервал для геометричного співвідношення середнього значення мінімальних квадратів (T/R) знаходиться у межах відповідного прийнятного діапазону для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}, що необхідно для висновку про біоеквівалентність між випробуваним і референтним препаратом.
21. Результати безпеки	Випробуваний (Т) і референтний (R) препарати добре переносилися суб'єктами. Всього під час дослідження було зареєстровано десять (10) побічних реакцій. Три суб'єкти (суб'єкти № 05, 06 та 19) повідомили про п'ять побічних реакцій після введення випробуваного продукту (Т); з них суб'єкт № 05 повідомив про дві (02) побічні реакції, і суб'єкт № 06 повідомив про дві (02) побічні реакції. Два суб'єкти (суб'єкти № 05 і 06) повідомили про п'ять побічних реакцій після введення референта (R). З них суб'єкт № 05 повідомив про три (03) побічні реакції, а суб'єкт № 06 повідомив про дві (02) побічні реакції. Під час проведення дослідження не було жодної клінічно значущої побічної реакції та серйозної побічної реакції.
22. Висновок (заключення)	Випробуваний препарат (Т) порівняно з референтом (R) відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю і ступенем абсорбції після введення одноразової дози, згідно протоколу. Випробуваний і референтний препарати добре переносилися суб'єктами.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Циганенко В.П.
(П.І.Б.)