

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. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення (за наявності)):	АБІРОН Абіраторону ацетат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ☒ ні ☐ якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні
2) всмоктування	Ні
3) розподіл	Ні
4) метаболізм	Ні
5) виведення	Ні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Недоступно
2) токсичність у разі повторних введень	Недоступно
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Ні
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	Ні
довгострокові дослідження:	Ні

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
ембріотоксичність	Ні
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні
6) місцева переносимість	Ні
7) додаткові дослідження токсичності:	Ні
антигенність (утворення антитіл)	Ні
імунотоксичність	Ні
дослідження механізмів дії	Ні
лікарська залежність	Ні
токсичність метаболітів	Ні
токсичність домішок	Ні
інші	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань (генеричний лікарський засіб)

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Сатеш Раджендра Прасад

{Порядок було оновлено новим Додатком 29 відповідно до Наказу Міністерства здоров'я України № 1528 від 27 червня 2019 р.}

09.25 7

Додаток 30

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АБІРОН Абіраторону ацетат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India).
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India).
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома послідовностями, в чотири періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності з прийомом однієї дози, перорально, в однакових умовах, двох препаратів, Абіраторону ацетату, таблетки по 500 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India) та Зитіга (Zytiga®) (Абіраторону ацетат), таблетки по 500 мг, виробництва Янссен-Сілаг (Janssen-Cilag), здоровими, дорослими учасниками чоловічої статі натще.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I дослідження (біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	Дата початку дослідження: 22 жовтня 2020 Дата завершення дослідження: 04 грудня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Кількість учасників, включених в дослідження: 48 Кількість учасників, що приймали препарати: 48 Кількість відсторонених учасників: 03 (S15, S18 та S21) Кількість учасників, дані яких було проаналізовано: 48 Кількість учасників, дані яких були включені в фармакокінетичний та статистичний аналіз: 45
10. Мета та вторинні цілі	Первинна задача: оцінка біоеквівалентності досліджуваного препарату та препарату порівняння.

клінічного випробування	Вторинна задача: оцінка безпеки та профілю переносимості досліджуваного препарату та препарату порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома послідовностями, в чотири періоди, перехресне, дослідження біоеквівалентності з прийомом однією дозою, в ідентичних умовах.
12. Основні критерії включення	Для участі в дослідженні реєстрували здорових письмєнних учасників чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) 18,50 – 29,99 кг/м ² (включно) та масою тіла > 50 кг, здорових, що підтверджено вивченням медичної історії, результатами загального та інструментального обстеження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абіраторону ацетат, таблетки по 500 мг, прийом по 01 x 500 мг, перорально, з 240 мл води, в положенні сидячи, натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Зитіга (Zytiga®) (Абіраторону ацетат), таблетки по 500 мг, прийом по 01 x 500 мг, перорально, з 240 мл води, в положенні сидячи, натще.
15. Супутня терапія	Прийом будь-яких супутніх лікарських препаратів (що відпускаються по рецепту або без рецепта [за винятком сперміцидних засобів, бар'єрних контрацептивів], рослинних препаратів та / або харчових додатків) був недозволеним в період участі в дослідженні, якщо інше не було дозволене головним дослідником / заступником головного дослідника. В зв'язку з небажаними явищами 05 учасників приймали супутні лікарські засоби. Ці лікарські засоби не мають відомої фармакокінетичної та / або біо-аналітичної взаємодії з досліджуваними препаратами.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні вимірювання: Фармакокінетичний профіль (з точки зору швидкості та ступеня абсорбції) як досліджуваного, так і референтного препаратів оцінювали на основі виміряної концентрації лікарського засобу в зразках плазми людини, зібраних під час клінічної фази. Фармакокінетичні параметри C _{max} , AUC ₀₋₄ , AUC _{0-∞} , T _{max} , t _{1/2} , K _{el} і AUC% _{Extrap_Obs} були оцінені для 45 суб'єктів.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за час від періоду скринінгу до завершення участі в дослідженні. Оцінку здійснювали шляхом клінічного обстеження, визначення головних показників життєдіяльності організму, результатами електрокардіограми (ЕКГ) за 12 відведеннями, параметрами клінічних лабораторних аналізів (а саме, біохімічного та клінічного аналізу крові, аналізу сечі та серологічного аналізу), а також моніторингу самопочуття учасників, симптомів та ознак і небажаних явищ.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичний аналіз проводили за допомогою некомпартментального аналізу з використанням програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin® версії 8.1 (Certara USA Inc., Принстон, Нью-Джерсі).

	Фармакокінетичні параметри $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{\max}$, $T_{1/2}$, K_{el} та $AUC\%_{\text{Extrap_Obs}}$ були розраховані. Всі статистичні аналізи були проведені з використанням програмного забезпечення ПРОК ГЛМ (PROC GLM), розробник CAC (SAS®), версія 9.4.							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані щодо середнього віку, зросту, маси тіла та ІМТ 45 учасників, що завершили участь в дослідженні, наведені в Таблиці 6. Всі учасники дослідження були чоловіками, азіатами. Резюме демографічного профілю учасників, що завершили участь в дослідженні (N = 45)							
	Параметр	Середнє	Стандартне відхилення	Мін.	Макс.			
	Вік (років)	32	6	20	44			
	Зріст (см)	1,690	0,058	1,565	1,798			
	Маса тіла (кг)	71,8	9,1	55,2	91,3			
	ІМТ (кг/м ²)	25,09	2,59	19,77	29,30			
20. Результати ефективності	Результати фармакокінетичного аналізу: Кількість учасників, дані яких були включені в фармакокінетичний та статистичний аналіз: 45. Розраховане значення ІКВ $C_{\max}$ при прийомі препарату порівняння становило 40,08%, отже, межі 90% довірчого інтервалу були розширені з використанням методу масштабованої середньої біоеквівалентності, отримані значення відповідали розширеним межах 74,58% – 134,09%. Значення 90% довірчого інтервалу AUC_{0-t} відповідали діапазону 92,64% – 107,29% , тобто, межах діапазону прийнятності, 80,00% – 125,00% . Результати статистичного аналізу даних, отриманих при прийомі досліджуваного препарату (Т) та препарату порівняння (R), абіратерону (N = 45)							
	Параметри	Середні, розраховані методом найменших квадратів, після зворотної трансформації		Співвідношення Т/ R	90% довірчий інтервал	Індивідуальний КВ (%) R в порівнянні з R	Індивідуальний КВ (%) Т в порівнянні з R	Статистична сила (%)
		T	R					
	Ln ($C_{\max}$)	50,6144	51,1811	98,89	90,40% - 108,18%	40,08	37,57	99,05
	Ln (AUC_{0-t})	266,0582	266,8688		92,64% - 107,29%	30,68	30,38	99,92
21. Результати безпеки	Самопочуття всіх учасників оцінювали протягом всієї участі в дослідженні. В цілому, 09 несерйозних небажаних явищ виникли у 08 учасників. Про п'ять небажаних явищ учасники повідомили після прийому препарату порівняння, про три – після прийому досліджуваного препарату, про ще одне – в період оцінки безпеки після завершення прийому препаратів. Повідомлення про серйозні небажані явища в період участі в дослідженні були відсутні. Таким чином, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносяться при прийомі дослідженими дозами популяцією цього дослідження.							

22. Висновок	Була продемонстрована біоеквівалентність двох препаратів, Абіратерону ацетату, таблетки по 500 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India) та Зитіга (Zytiga®) (Абіратерону ацетат), таблетки по 500 мг, виробництва Янссен-Сілаг (Janssen-Cilag), при прийомі здоровими, дорослими учасниками чоловічої статі натще.
--------------	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Сайлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок було оновлено відповідно до нової редакції Додатку 30 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27 червня 2019 р.}