

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Preclinical research report

1. Name of medicinal product (if available – Abiraterone Krka 500 mg film-coated tablets number of registration certificate):

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned Generic medicinal product

2) the undertaken study: yes no if not explain

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of active substance abiraterone acetate are well known. Therefore, additional studies are not required.

2. Pharmacology:

- 1) primary pharmacodynamics /
2) secondary pharmacodynamics /
3) safety pharmacology /
4) pharmacodynamic interactions /

3. Pharmacokinetics:

- 1) analytical methods and reports concerning their validation /
2) absorption /



- 3) distribution /
- 4) metabolism /
- 5) excretion /
- 6) pharmacokinetic interactions (preclinical) /
- 7) other pharmacokinetic studies /

4. Toxicology:

- 1) single-dose toxicity /
- 2) toxicity in case of repeated injections /
- 3) genotoxicity: /
 - in vitro* /
 - in vivo* (including additional toxicokinetic assessment) /
- 4) carcinogenicity:
 - long-term studies /
 - short-term or medium-term studies /
 - additional research /
- 5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:
 - impact on fertility and early embryonic development /
 - embryotoxicity /
 - prenatal and postnatal toxicity /



studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects

6) local tolerability /

7) additional toxicity studies:

antigenicity (antibody formation) /

immunotoxicity /

study of mechanisms of action /

drug dependance /

metabolite toxicity /


toxicity of impurities /

other /

5. Conclusions on preclinical study

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of abiraterone acetate are well known. No further non-clinical studies are required. Abridged applications avoid the need for repetitive tests on animals. The nonclinical overview is therefore based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to active ingredients.

Applicant (holder of registration certificate)


(signature)

Recelj Janja
(Name)



KRKA,
tovarna zdravil, d.d.,
Novo mesto

2521



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 КРКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація

Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження

так ні якщо обгрунтовано
Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості абіратерону ацетату добре відомі.
Оскільки абіратерону ацетату є широко використовуваною, добре відомою активною речовиною, додаткові дослідження та подальші дослідження не вимагаються.

2. Фармакологія:

- 1) первинна фармакодинаміка /
- 2) вторинна фармакодинаміка /
- 3) фармакологія безпеки /
- 4) фармакодинамічні взаємодії /

3. Фармакокінетика:

- 1) аналітичні методики та звіти/ щодо їх валідації



- 2) всмоктування /
- 3) розподіл /
- 4) метаболізм /
- 5) виведення /
- 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) /
- 7) інші фармакокінетичні дослідження /

4. Токсикологія:

- 1) токсичність у разі одноразового введення /
- 2) токсичність у разі повторних введень /
- 3) генотоксичність: *in vitro* /
- in vivo* (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) /
- 4) канцерогенність: /
- довгострокові дослідження /
- короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості /
- додаткові дослідження /
- 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: /
- вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток /



- ембріотоксичність /
- пренатальна і постнатальна токсичність /
- дослідження, при яких препарат вводитьься потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія /
- б) місцева переносимість /
- 7) додаткові дослідження токсичності: /
- антигенність (утворення антитіл) /
- імунотоксичність /
- дослідження механізмів дії /
- лікарська залежність /
- токсичність метаболітів /
- токсичність домішок /
- інше /

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості абіратерону ацетату добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не вимагаються.

Для типу процедури **реєстрація генеричного лікарського засобу** немає необхідності щодо повторних випробувань на тваринах. Отже, доклінічний звіт ґрунтується на огляді даних, наявних у декількох наукових базах даних або опублікованих щодо активного інгредієнта.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)



Annex 30
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report

- 1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate): Abiraterone Krka 500 mg film-coated tablets
- 2. The applicant KRKA, d. d., Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto, Sloveni
- 3. Manufacturer KRKA-FARMA, d.o.o., Većeslava Holjevca 20/c, 10450 Jastrebarsko, Republic of Croatia
- 4. the undertaken study: yes / no if not explain

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned
Generic medicinal product

5. Full name of clinical research, coded number of clinical research
Pharma Medica Research Inc.
A Single-Dose, Semi-Replicate, Bioequivalence Study of Two Formulations of Abiraterone Acetate 500 mg Film-Coated Tablets under Fasting Conditions
Study report Amendment No 1
PMRI Study Number: 2020-4801
Sponsor Study Number: 19-652

6. Phase of clinical research
Bioequivalence

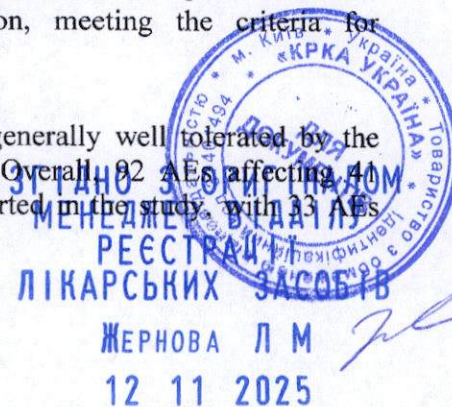
7. Time frame of clinical research
from 6th of December 2019 until 23th of December 2019



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
12 11 2025

[Handwritten signature]

15. Concomitant therapy Not provided by the protocol.
16. Efficacy evaluation criteria If the intra-subject variability for Cmax of the reference product is $\leq 30\%$, then the 90% CI of the relative mean Cmax of the test to reference product should be between 80.00– 125.00%.
17. Safety assessment criteria An AE is defined as any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product that does not necessarily have a causal relationship with the treatment. An AE can, therefore, be any unfavorable and unintended sign (including abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporarily associated with the use of an IMP, whether or not related to the IMP. Adverse events occurring after a subject signed the ICF were reported. A treatment related AE is defined as any AE that is assessed by the investigator as having a possible or probable relationship to the IMP. The severity and relationship of AEs to the IMP were assessed by the investigator. There was no formal statistical evaluation of safety or tolerability. An assessment of safety was based primarily on the incidence, frequency and severity of AEs. Safety monitoring parameters are described below.
18. Statistical methods Analysis of variance (ANOVA) (PROC MIXED) was performed on log-transformed plasma abiraterone AUCt, AUCinf, and Cmax. Based on log-transformed data, ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals (CIs) were calculated for AUCt, AUCinf, and Cmax.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.) The study population included healthy, nonsmoking Asian, Black or African American, White or Multiracial male volunteers with Hispanic/Latino or not Hispanic/Latino Ethnicity, aged from 18 to 65 years with Body Mass Index in the range of 19.0 to 29.9 kg/m².
20. Efficiency results The comparative assessment of the two treatments demonstrated that the overall exposure to the active substance (AUCt) was highly similar between Treatment A and Treatment B (94.42 %). The evaluation confirmed that the extent of absorption was consistent across both treatments, with no clinically meaningful differences observed.
- Similarly, the comparison of peak concentration (Cmax) indicated that both treatments achieved comparable maximum levels of the active substance (96.84%). The results support that the rate of absorption was equivalent, and no significant variations were detected between the two formulations.
- Based on these findings, the treatments can be considered comparable in terms of both the extent and rate of absorption, meeting the criteria for bioequivalence.
21. Safety results The administration of the study drugs was generally well tolerated by the healthy subjects participating in this study. Overall 82 AEs affecting 41 subjects (40.2% of subjects dosed) were reported in the study, with 33 AEs

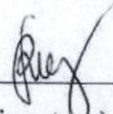


affecting 18 subjects (17.6%) assessed as treatment related (possibly related to the investigational medicinal product [IMP]). The most frequent treatment related AE was headache (11 events affecting 6 subjects [5.9%]). One (1) AE was moderate in severity while all other AEs were mild. Eighty-eight (88) of the 92 AEs resolved prior to the end of the study. The resolution date and time of 4 AEs are unknown because the subject was lost to follow up. No serious adverse events (SAEs) were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the subjects or on the integrity of the study results

22. Conclusion (evaluation)

The test product, Abiraterone 500 mg film-coated tablets exhibited equivalent rate and extent of absorption compared to the reference product, Zytiga® (abiraterone acetate) 500 mg filmcoated tablets (obtained from the EU market) after a single oral dose in healthy, nonsmoking, male subjects under fasted conditions. Bioequivalence of the test and reference product can be concluded.

Applicant (holder of registration certificate)

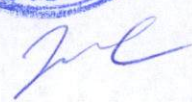


(signature)

Recelj Janja


(Name)

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
12 11 2025



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)	Абіратерон КРКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг	
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место Шмар'єшка цеста б 8501 Ново место, Словенія	
3. Виробник	КРКА-ФАРМА д.о.о., В'ячеслава Холевца 20/е, 10450 Ястребарско, Хорватія	
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	Фарма Медика Ресерч Інк. (Pharma Medica Research Inc.) Однодозове, напівповторне дослідження біодоступності двох композицій абіратерону ацетату по 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, натщесерце Поправка № 1 до звіту про дослідження Номер дослідження PMRI: 2020-4801 Номер дослідження спонсора: 19-652	
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження з біоеквівалентності	 <p>Переклад згідно з оригіналом МЕНЕДЖЕР ВІДАДЛУ РЕЄСТРАЦІЙНО-ІНФОРМАЦІЙНО-ОБОРОТНОГО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЖЕРНОВА Л М 12 11 2025</p>
7. Період проведення клінічного випробування	з 06 грудня 2019 до 23 грудня 2019	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада	
9. Кількість досліджуваних	Заплановано до включення, рандомізовано та зараховано до дослідження: 102 суб'єкти Завершили дослідження: 99 суб'єктів	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка біоеквівалентності між таблетками абіратерону 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (виробник: КРКА-ФАРМА д.о.о., Ястребарсько, Хорватія, ЄС) та Зитіга® (абіратерону ацетат) 500 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою (власник	

	реєстраційного посвідчення: Янссен-Сілаг Інтернешнл Н.В. Бельгія, ЄС) після одноразового прийому здоровим чоловікам натщесерце. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноразове, рандомізоване, двостороннє, перехресне, напівповторне дослідження з двома препаратами у стані натще з 7-денним періодом вимивання між двома послідовними введеннями дослідного лікарського засобу у три періоди, призначене для оцінки біоеквівалентності абіратерону у здорових добровольців чоловічої статі, які не курять у стані натщесерце.
12. Основні критерії включення	Досліджувана популяція включала здорових добровольців чоловічої статі віком від 18 до 65 років, які не палять, з індексом маси тіла $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг/м ² та маса тіла $\geq 50,0$ кг, яких було оцінено як здорових на основі історії хвороби, 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ), лабораторних обстежень (гематологія, біохімія, аналіз сечі та серологія), фізичного обстеження та вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання і температура). Учасники дослідження не мали позитивних результатів тесту сечі на котинін або зловживання наркотиків під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абіратерон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг Розмір серії: 100000 таблеток, покритих оболонкою Виробник: КРКА-ФАРМА д.о.о., Ястребарсько, Хорватія, EU Доза: 500 мг Шлях введення: пероральний натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Зитіга® (абіратерону ацетат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг Власник РП: Янссен-Сілаг Інтернешнл Н.В., Бельгія, ЄС; Виробник: Янссен-Сілаг Спа., Італія, ЄС Доза: 500 мг Шлях введення: пероральний натще
15. Супутня терапія	Не передбачено протоколом.
16. Критерії оцінки ефективності	Якщо внутрішньосуб'єктна варіабельність C_{max} референтного препарату становить $\leq 30\%$, то 90% довірчого інтервалу відносної середньої C_{max} досліджуваного препарату відносно референтного препарату повинен бути в межах 80,00–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічна дія визначається як будь-яка несприятлива медична подія у пацієнта або учасника клінічного дослідження, якому вводять лікарський засіб, яка не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням. Таким чином, побічна дія може бути будь-якою несприятливою та непередбаченою ознакою (включаючи аномальні лабораторні результати), симптомом або захворюванням, тимчасово пов'язаним із застосуванням досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ), незалежно від того, чи пов'язаний він з ДЛЗ. Було повідомлено про побічні ефекти, що виникли після підписання учасником Угоди про клінічну перевірку (УКП). Побічна дія, пов'язана з лікуванням, визначається як будь-яка побічна дія, яка, за оцінкою дослідника, має можливий або ймовірний зв'язок з ДЛЗ. Тяжкість та зв'язок побічних ефектів з ДЛЗ оцінювалися дослідником. Формальної статистичної оцінки безпеки або переносимості не проводилося. Оцінка безпеки базувалася головним чином на частоті, частоті та тяжкості побічних ефектів. Параметри моніторингу безпеки описані нижче.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC MIXED) було проведено для логарифмічно трансформованих значень AUC_{0-t} , AUC_{inf} та C_{max} абіратерону в плазмі. На основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних середніх для груп лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC_{0-t} , AUC_{inf} та C_{max} .
19. Демографічні показники	Досліджувана популяція включала здорових добровольців чоловічої статі, які не курять, азійського походження, чорношкірих або афроамериканців, білих або

Переклад
Вірність

МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ЗАСОБІВ

ПЕРНОВА Л М

12 11 2025

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	багаторасового походження іспанців/латиноамериканців або не іспанців/латиноамериканців, віком від 18 до 65 років з індексом маси тіла в діапазоні від 19,0 до 29,9 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Порівняльна оцінка двох методів лікування продемонструвала, що загальний вплив активної речовини (AUCt) був дуже схожим між методами лікування А та лікування Б (94,42%). Оцінка підтвердила, що ступінь абсорбції був однаковим для обох методів лікування, без клінічно значущих відмінностей. Так само, порівняння пікової концентрації (C _{max}) показало, що обидва методи лікування досягли порівнянних максимальних рівнів активної речовини (96,84%). Результати підтверджують, що швидкість абсорбції була еквівалентною, і суттєвих відмінностей між двома препаратами не виявлено. На основі цих висновків, методи лікування можна вважати порівнянними як за ступенем, так і за швидкістю абсорбції, що відповідає критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Застосування досліджуваних препаратів загалом добре переносилося здоровими суб'єктами, які брали участь у цьому дослідженні. Загалом у дослідженні було зареєстровано 92 побічні ефекти, що вразили 41 суб'єкта (40,2% суб'єктів, які отримували дозу), причому 33 побічні ефекти, що вразили 18 суб'єктів (17,6%), були оцінені як пов'язані з лікуванням (можливо, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом [ДЛЗ]). Найчастішим побічним ефектом, пов'язаним з лікуванням, був головний біль (11 подій, що вразили 6 суб'єктів [5,9%]). Один (1) побічний ефект був помірного ступеня тяжкості, тоді як усі інші побічні ефекти були легкими. Вісімдесят вісім (88) з 92 побічних ефектів зникли до закінчення дослідження. Дата та час зникнення 4 побічних ефектів невідомі, оскільки суб'єкт був втрачений для подальшого спостереження. Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів (СПЕ). Жоден з побічних ефектів не мав суттєвого впливу на безпеку суб'єктів або на достовірність результатів дослідження.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний лікарський засіб Абіратерон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції порівняно з референтним лікарським засобом Zytiga® (абіратерон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг (отримані з ринку ЄС), після застосування одноразової пероральної дози здоровим, добровольцям, які не палять, чоловічої статі в стані натще. Можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель (Прізвище та ім'я)

Переклад згідно з оригіналом
МЕНЕДЖЕР ПІДІЛІ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
12 11 2025

