

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>АБІРТРОН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг та 500 мг</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ЗИТИГА<sup>®</sup>, таблетки по 250 мг; ЗИТИГА<sup>®</sup>, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, Janssen-Cilag International NV, Belgium (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
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: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (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 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 вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Гаврилко О.А.</u> (П. І. Б.)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>АБІРТРОН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг та 500 мг</b>				
2. Заявник	<b>Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія</b>				
3. Виробник	<b>Ремедіка Лтд., Кіпр</b>				
4. Проведені дослідження:	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні клінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ЗИТИГА<sup>®</sup>, таблетки по 250 мг; ЗИТИГА<sup>®</sup>, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, Janssen-Cilag International NV, Belgium (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, чотири-періодне, однодозове, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток абіратерону ацетат 500 мг компанії PharOS Ltd., Греція і ZYTIGA (абіратерон ацетат) 500 мг з плівковим покриттям таблетки Janssen-Cilag International NV, Бельгія, у здорових дорослих чоловіків в умовах голодування Project No.: 18-VIN-0695				
6. Фаза клінічного випробування	Звіт про біоаналітичні дослідження Це дослідження було проведено відповідно до № клінічного протоколу: 18-VIN-0695, № версії: 01, поправка 001, виправлення 001, 002 і 003; і нижче згаданий план біоаналітичні дослідження.				


7. Період проведення клінічного випробування	з 12.02.2019 по 27.02.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 28 фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою біоаналітичного етапу дослідження було оцінити кількість абіратерону в плазмі людини К3EDTA з використанням рідинної екстракції за допомогою LC-ESI-MS / MS на мас-спектрометрах Shimadzu - LC-30 AD і Shimadzu - LCMS 8050 з використанням нижченаведеного методу СОП. Method SOP No.: VIN-BRD-MS-693, Version No.: 02.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двократне, двопослідовне, чотириперіодне, однодозове, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові, що не палять (як мінімум за 6 місяців до першого прийому препарату) та не приймають алкоголь чоловіки-добровольці, віком від 18 до 45 років (обидва включно) .</li> <li>2. Вага в межах норми відповідно до нормальних значень згідно Індексу маси тіла (від 18,50 до 30,00 кг / м<sup>2</sup> (обидва включно)) із вагою не менше 55 кг.</li> <li>3. Здорові за анамнезом, клінічним обстеженням (включаючи життєві показники (артеріальний тиск в положенні сидячи, температура в ротовій порожнині, частота радіального пульсу, частота дихання), фізичний огляд та системне обстеження) ЕКГ та Ехокардіограма під час</li> </ol>

	<p>скринінгу.</p> <p>4. Скринінг сечі на зловживання наркотиками та алкогольний дихальний тест проводили в день прийому кожного періоду дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абіртрон таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (PharOS Ltd., Греція)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ZYTIGA таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (Janssen-Cilag International NV, Бельгія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерии приемки:</p> <p>1. Площа піку (сигналу) аналіту повинна бути більше або дорівнювати 5,0 для зразка LLOQ в порівнянні з 1-м отриманим STD BL (до ULOQ).</p> <p>2. Перенос, наблюдаемый в обоих STD BL, введенных после ULOQ, должен составлять &lt;20,00% для аналита и &lt;5,00% для ответа ISTD по сравнению с ответом аналита и ISTD соответственно для образца LLOQ.</p> <p>3. Отклонить эксперимент для оценки вышеупомянутых обоих параметров, если% интерференции, наблюдаемой в первом полученном STD BL (до ULOQ), составляет?: 20,00% для аналита и?: 5,00% для ISTD. В этом случае повторите тот же эксперимент с использованием отдельно обработанных образцов.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом вимірювання життєво важливих ознак, клінічних лабораторних досліджень (включаючи гематологію, аналіз сечі, хімію сироватки), фізикальних оглядів та побічних подій, про які повідомляли суб'єкти, які отримали медикаментозне лікування.</p> <p>Основні показники життєдіяльності перед введенням дози (артеріальний тиск в положенні сидячи і частота пульсу) вимірювали перед дозуванням</p>

	<p>досліджуваних продуктів (вранці в день прийому).</p> <p>Життєві показники після введення дози (артеріальний тиск в положенні сидячи і частота пульсу) вимірювали через 1,00, 3,00, 6,00 і 13,00 годин після введення дози в кожному періоді дослідження. Артеріальний тиск і радіальна частота пульсу після введення дози вимірювалися в межах <math>\pm 45</math> хвилин від запланованого часу.</p> <p>Запис ЕКГ проводилася через 2 години після прийому препарату і перед випискою в кожен період. Запис ЕКГ також проводилася в день надходження в період 02, 03 і 04.</p> <p>Запис ЕКГ через 2 години після введення дози була виміряна в межах <math>\pm 30</math> хвилин від запланованого часу.</p> <p>Оцінка безпеки сироваткових електролітів (натрію, калію, хлориду і фосфору) контролювалася через 2 години після введення дози в кожен період і в день прийому в період 02, 03 і 04.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичні тести, такі як ANOVA, середньоквадратичне середнє значення для тестових та еталонних препаратів, різниця між тестовим та еталонним складами, внутрішньопредметна мінливість еталонного складу та потужність були розраховані для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для абіратерону.</p> <p>Статистичний аналіз з використанням стандартного підходу середньої біоеквівалентності був виконаний на даних 27 суб'єктів, а статистичний аналіз для розрахунку внутрішньосуб'єктного CV (%) еталонної композиції з використанням підходу еталонної шкали середньої біоеквівалентності був виконаний на даних 26 суб'єктів, які виконали не менше два періоду дослідження за</p>

	<p>затвердженим протоколом.</p> <p>Варіабельність еталонного складу (R) для Стах всередині суб'єкта становить понад 30%, отже, діапазон біоеквівалентності Стах розширено до 77,77-128,59% на підставі варіабельності еталонного складу абіратерону всередині суб'єкта.</p> <p>90% довірчий інтервал для геометричного найменшого середнього співвідношення (T / R) знаходиться не тільки в межах допустимого діапазону 77,77% - 128,59%, але і в межах більш вузького діапазону прийнятності 80,00% -125,00% для фармакокінетичного параметра Стах.</p> <p>Середнє геометричне співвідношення найменших квадратів (T / R) складає 99,11% для фармакокінетичного параметра Стах, який знаходиться в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>90% довірчий інтервал для геометричного найменшого квадрата середнього відношення (T / R) знаходиться не тільки в межах прийнятного діапазону 77,77-128,59%, але також і в більш вузькому прийнятному діапазоні 80,00-125,00% для фармакокінетичного параметру Стах.</p> <p>90% довірчий інтервал для геометричного найменшого квадрата середнього відношення (T / R) знаходиться в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичного параметру AUC<sub>0-t</sub>.</p> <p>Отже, на підставі вищевикладеного робиться висновок щодо біоеквівалентності досліджуваного та контрольного складу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові чоловіки-добровольці, віком від 18 до 45 років (обидва включно).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Співвідношення досліджуваного та референтного (T / R) геометричних засобів ЛЗ (GMR) та відповідні 90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених параметрів AUC<sub>0-t</sub> та</p>



	<p>Стах містилися в межах прийняття біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час проведення дослідження не спостерігалось клінічно значущих небажаних явищ і серйозних небажаних явищ.</p> <p>Всього в ході дослідження було зареєстровано десять (10) небажаних явищ.</p> <p>Три суб'єкта (суб'єкти № 05, 06 і 19) повідомили про п'ять побічні ефекти після введення тестованого продукту (Т);</p> <p>05 повідомив про дві (02) небажані реакції, а суб'єкт № 06 повідомив про дві (02) небажані реакції.</p> <p>Два суб'єкта (суб'єкти № 05 і 06) повідомили про п'ять побічних ефектів після введення еталонного продукту (R).</p> <p>05 повідомив про три (03) небажані реакції, а суб'єкт № 06 повідомив про дві (02) небажані реакції.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Біоеквівалентність продемонстрована між досліджуваним ЛЗ Абіртрон таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (PharOS Ltd., Греція) та референтним ЛЗ ZYTIGA таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (Janssen-Cilag International NV, Бельгія) у здорових чоловіків-добровольців в умовах голодування.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">         (підпис)        Гаврилко О.А.        (П. І. Б.)     </p>