

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ
на мастер-файл на плазму

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):	Прегабалін Євро (Прегабалін, капсули)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується препарату-генерика
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	НІ Цей лікарський засіб відповідає визначенню лікарського засобу-генерика відповідно до Статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЕС з поправками, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин, що й еталонний засіб, таку саму лікарську форму, що й еталонний засіб, і тому доклінічні дослідження не проводилися
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх	Так



валідації	
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується	
б) місцева переносимість	Не застосовується	
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується	
імунотоксичність	Не застосовується	
дослідження механізмів дії	Не застосовується	
лікарська залежність	Не застосовується	
токсичність метаболітів	Не застосовується	
токсичність домішок	Не застосовується	
інше	Не застосовується	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб, за одержанням реєстраційного посвідчення на який ми звертаємось, є еквівалентом-генериком лікарського засобу Лірика™, капсули тверді, виробництва Пфайзер Лімітед, Велика Британія, має такий самий якісний і кількісний склад активної(-их) речовини(-н), як еталонний лікарський засіб.	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)	Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta) DN: cn=Аша Дасгупта, o=Інтас Фармасьютікалс Лімітед/Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN Дата: 01.07.2020 11:32:02 +05'30'
	Дасгупта Аша (прізвище, ім'я, по батькові)	

Звершено здійснено передачу
Бенарен Анур

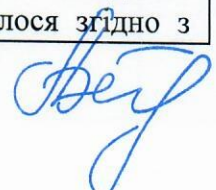


Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Прегабалін Євро (Прегабалін, капсули)
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У.
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалз Лтд. Виробничі ділянки № 457, 458, шосе Бавла, село Матода, Тал. Сананд, район Ахмедабад – 382 210 Гуджарат, ІНДІЯ
4. Проведені дослідження: Так	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується препарату-генерика
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами та двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності однократних доз, що вводяться пероральним шляхом, двох лікарських засобів Прегабалін, капсули 50 мг, нормальним здоровим дорослим добровольцям-чоловікам за умови прийому натще
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 вересня 2013 р. по 22 вересня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 30 фактична: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора порівняно з еталонним препаратом у здорових дорослих добровольців-чоловіків за умови прийому натще та оцінити біоеквівалентність. Проконтролювати безпеку для учасників випробування.
11. Дизайн клінічного випробування	Був запланований та реалізований перехресний дизайн випробування за участю 28 добровольців за умови прийому натще згідно з вимогами СРМР (Комітету з патентованих лікарських засобів). У періоди дослідження зберігався період вимивання 05 днів між днями введення препаратів. Було відібрано декілька зразків крові згідно з протоколом для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та еталонного препаратів. Кожен учасник отримував обидва препарати (досліджуваний та еталонний) під час дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові дорослі добровольці-чоловіки віком від 18 до 45 років (включно для обох), що живуть у місті Мумбаї та поблизу нього чи у західній частині Індії. • Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 (включно для обох), розрахований як вага у кг/зріст у м². • Відсутність будь-яких тяжких захворювань в історії хвороби або клінічно вагомих відхилень даних обстежень під час скринінгу, у історії хвороби, під час лікарського обстеження, лабораторних аналізів, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (передньо-задня проекція). • Здатність розуміти процедури дослідження та дотримуватися них (на думку дослідника). • Здатність надати добровільну письмову інформовану згоду на участь у випробуванні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прегабалін, капсули 50 мг Виробництво: Інтас Фармасьютікалз Лімітед, Індія
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛПРИКА™ (Прегабалін), капсули тверді 50 мг Виробник: Пфайзер Менюфекчерінг Дойчленд ГмБХ, Німеччина
Доза та спосіб застосування	Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин), учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу (50 мг) досліджуваного або еталонного лікарського засобу із 240±02 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі. Введення досліджуваного лікарського засобу здійснювалося згідно з



	графіком рандомізації в умовах відкритого випробування.														
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом учасники були проінструктовані не приймати/не застосовувати будь-які лікарські засоби у будь-який час впродовж 14 днів перед введенням досліджуваного лікарського засобу у Періоді-I та під час дослідження (тобто після введення досліджуваного препарату у Періоді-I до останнього зразка у Періоді-II).</p> <p>Будь-який лікарський засіб, отриманий під час вищезазначеного періоду, реєструвався у Індивідуальній реєстраційній формі та вважався відхиленням від протоколу.</p>														
16. Критерії оцінки ефективності	T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, λ_z , $t_{1/2}$ та $AUC_{\%}$ екстрапол. Obs (%)														
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні обстеження, оцінка основних показників життєдіяльності організму, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенограма у передньо-задній проекції, клінічні лабораторні параметри (наприклад, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові (у тому числі аналіз креатинкінази), імунологічний аналіз та аналіз сечі), реєстрація суб'єктивних симптомів та контроль небажаних явищ.														
18. Статистичні методи	Для Прегабаліну були обчислені та представлені у звіті дисперсійний аналіз, потужність та аналіз співвідношень для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Були обчислені 90 % довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, отриманих методом найменших квадратів, для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів. Усі статистичні аналізи для Прегабаліну здійснювалися із застосуванням програмного забезпечення PROC GLM від SAS®, версія 9.3 (САС Інститор Інк., США).														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: чоловіки</p> <p>Вік: $29,5 \pm 4,42$ років</p> <p>Зріст: $166,0 \pm 4,950$ см</p> <p>Вага: $62,046 \pm 6,9877$ кг</p> <p>ІМТ: $22,485 \pm 1,9643$ кг/м²</p>														
20. Результати ефективності	<p>Параметри описової статистики для усереднених даних для досліджуваних препаратів Прегабаліну (N=28)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє \pm стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний засіб-Т</th> <th>Еталонний засіб-Р</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (год.)*</td> <td>1,000 (0,500 - 3,000)</td> <td>0,759 (0,500 - 2,000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>$1823,251 \pm 472,4493$</td> <td>$1912,807 \pm 492,5844$</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>$11750,499 \pm$</td> <td>$11735,610 \pm$</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (одиниці)	Середнє \pm стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)		Досліджуваний засіб-Т	Еталонний засіб-Р	T_{max} (год.)*	1,000 (0,500 - 3,000)	0,759 (0,500 - 2,000)	C_{max} (нг/мл)	$1823,251 \pm 472,4493$	$1912,807 \pm 492,5844$	AUC_{0-t}	$11750,499 \pm$	$11735,610 \pm$
Параметри (одиниці)	Середнє \pm стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)														
	Досліджуваний засіб-Т	Еталонний засіб-Р													
T_{max} (год.)*	1,000 (0,500 - 3,000)	0,759 (0,500 - 2,000)													
C_{max} (нг/мл)	$1823,251 \pm 472,4493$	$1912,807 \pm 492,5844$													
AUC_{0-t}	$11750,499 \pm$	$11735,610 \pm$													

(нг.год./мл)	2051,7324	1940,6386
AUC _{0-∞}	12172,898 ±	12126,917 ±
(нг.год./мл)	1988,8171	1892,9860
λ _z (1/год.)	0,116 ± 0,0116	0,114 ± 0,0130
t _{1/2} (год.)	6,054 ± 0,6173	6,152 ± 0,7385
AUC_% екстрапол._Obs (%)	3,614 ± 1,9102	3,342 ± 1,6440

* T_{max} представлений як медіана (між мінімумом і максимумом)

Результати відносної біодоступності для Прегабаліну (N=28)

Параметри	Геометричні середні, отримані методом найменших квадратів			90 % довірчий інтервал	Потуж- ність (%)
	Випроб. засіб-Т	Етал. засіб-Р	Співв. (Т/Р) %		
ln C _{max}	1762,903	1853,168	95,1	86,39 - 104,76	98,3
ln AUC _{0-t}	11588,484	11593,607	100,0	97,87 - 102,08	100,0
ln AUC _{0-∞}	12025,292	11996,189	100,2	98,48 - 102,03	100,0

21. Результати безпеки

Небажані явища:
 Під час проведення дослідження одним учасником (01) було повідомлено про три (03) небажані явища (НЯ). Три (03) НЯ були повідомлені під час Періоду-II.
 Три (03) НЯ були повідомлені учасником після застосування Еталонного препарату-Р.
 Два (02) НЯ були легкими за характером, а одне (01) НЯ було помірним за характером, і за станом учасників велося спостереження до нормалізації стану.
 Наявність причинно-наслідкового зв'язку була оцінена як можлива для двох (02) НЯ та малоймовірна для одного (01) НЯ.
 Під час проведення дослідження не було зафіксовано летальних випадків та серйозних НЯ.
Летальні випадки, інші серйозні та інші значні небажані явища:
 Під час проведення дослідження не було зафіксовано летальних випадків та серйозних НЯ.

22. Висновок (заклучення)

Досліджуваний лікарський засіб-Т у порівнянні з еталонним засобом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та ступеню всмоктування Прегабаліну за умови прийому натще згідно з критеріями, викладеними у протоколі.
 Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та еталонний засоби добре переносяться. Під час проведення дослідження одним учасником (01) було повідомлено про три (03) небажані явища (НЯ). Серйозні НЯ під час проведення дослідження не спостерігалися.
 Летальних випадків під час проведення дослідження зафіксовано не було. Не було відзначено клінічно вагомих

	відхилень під час оцінки основних показників життєдіяльності організму або лабораторних аналізів у жодного з учасників випробування.	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)	Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta) DN: cn=Аша Дасгупта, o=Інтас Фармасьютікалс Лімітед/Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN Дата: 01.07.2020 11:33:06 +05'30'
	<u>Дасгупта Аша</u> (прізвище, ім'я, по батькові)	

Переклад здійснено перекладачем
Теллерен Анни

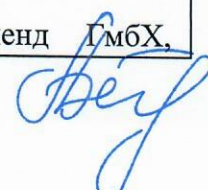


Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Прегабалін Євро (Прегабалін, капсули)
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У.
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалз Лтд. Виробничі ділянки № 457, 458, шосе Бавла, село Матода, Тал. Сананд, район Ахмедабад – 382 210 Гуджарат, ІНДІЯ
4. Проведені дослідження: Так	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується препарату-генерика
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами та двома послідовностями перехресне дослідження біоеквівалентності однократних доз, що вводяться пероральним шляхом, двох лікарських засобів Прегабалін, капсули 300 мг, нормальним здоровим дорослим добровольцям-чоловікам за умови прийому натще
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 05 липня 2013 р. по 12 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 31 фактична: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Ефективність</p> <p>Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (Прегабалін, капсули 300 мг) порівняно з еталонним препаратом (ЛПРИКА™, капсули тверді, 300 мг прегабаліну) у здорових дорослих добровольців-чоловіків за умови прийому натще та оцінити біоеквівалентність.</p> <p>Безпека</p> <p>Проконтролювати безпеку для учасників випробування.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Був запланований та реалізований перехресний дизайн випробування за участю 28 добровольців за умови прийому натще згідно з вимогами ЕМА (Європейського агентства з лікарських засобів). У періоді дослідження зберігався період вимивання 04 дні між днями введення препаратів. Було відібрано декілька зразків крові згідно з протоколом для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та еталонного препаратів. Кожен учасник, окрім тих, які припинили участь у дослідженні/були виключені з нього, отримував обидва препарати (досліджуваний та еталонний) під час дослідження.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові дорослі добровольці-чоловіки віком від 18 до 45 років (включно для обох), не курці, що живуть у місті Ахмедабад та поблизу нього чи у західній частині Індії. • Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 27,0 (включно для обох), розрахований як вага у кг/зріст у м². • Відсутність будь-яких тяжких захворювань в історії хвороби або клінічно вагомих відхилень даних обстежень під час скринінгу, у історії хвороби, під час лікарського обстеження, лабораторних аналізів, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (передньо-задня проекція). • Здатність розуміти процедури дослідження та дотримуватися них (на думку дослідника). • Здатність надати добровільну письмову інформовану згоду на участь у випробуванні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Прегабалін, капсули 300 мг</p> <p>Виробництво: Інтас Фармасьютікалз Лімітед, Індія</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування,	<p>ЛПРИКА™ (Прегабалін, капсули 300 мг)</p> <p>Виробник: Пфайзер Менюфекчерінг Дойчленд ГмбХ.</p>



<p>сила дії</p> <p>Доза та спосіб застосування</p>	<p>Німеччина</p> <p>Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин), учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу (300 мг) досліджуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі. Введення досліджуваного лікарського засобу здійснювалося згідно з графіком рандомізації в умовах відкритого випробування.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом, був заборонений прийом будь-яких лікарських засобів (у тому числі рослинних лікарських засобів) у будь-який час впродовж 14 днів перед введенням досліджуваного лікарського засобу у Періоді-I та під час дослідження (тобто після введення досліджуваного препарату у Періоді-I до відбору останнього зразка для аналізу фармакокінетики у Періоді-II).</p> <p>Тим не менш, Учасник № 1001 приймав лікарські засоби після припинення участі у дослідженні.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: T_{max}, λ_z, $t_{1/2}$ та $AUC_{\%}$ екстрапол. $_{Obs}$ (%)</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> Оцінка небажаних явищ, що класифікувалися відповідальним дослідником або лікарем, що брав участь у проведенні клінічного випробування. <ul style="list-style-type: none"> А. Тяжкість небажаного явища класифікувалася як легка, помірна чи тяжка. В. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між небажаним явищем та досліджуваним препаратом здійснювалася на основі таких термінів причинного зв'язку, як точно встановлений, можливий/вірогідний, ймовірний, малоймовірний, умовний/некласифікований, непридатний для оцінки/класифікації, зв'язок відсутній. Клінічні обстеження, рентген грудної клітки (протягом останніх 6 місяців) та запис ЕКГ, оцінка основних показників життєдіяльності організму (артеріальний тиск у положенні сидячи та пульс на променевій артерії), лабораторні аналізи (аналіз видихуваного повітря для визначення вживання алкоголю та аналіз сечі на вміст наркотиків для визначення залежності) загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (за винятком рівня глюкози після їжі, натрію, калію та хлоридів).



18. Статистичні методи

- Дисперсійний аналіз (ANOVA), статистична потужність дослідження, співвідношення геометричних середніх, отриманих методом найменших квадратів, для досліджуваного та еталонного препаратів, внутрішньосуб'єктна та міжсуб'єктна варіабельність обчислювалися шляхом застосування програмного забезпечення PROC GLM від SAS®, версія 9.3 (SAS Інстит'ют Інк., США) для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для прегабаліну.
- Для визначення статистичної вагомості ефектів, включених у модель, на рівні значущості 5 % (альфа = 0,05) використовувався F-критерій.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	N = 28 (учасники, які отримували досліджуваний препарат)	N = 24 (учасники, які пройшли усі фази дослідження)
	Стать: чоловіки Раса: індійці Вік: $28,7 \pm 5,44$ роки Зріст: $166,21 \pm 5,222$ см Вага: $62,424 \pm 7,6378$ кг ІМТ: $21,864 \pm 2,5229$ кг/м ²	Стать: чоловіки Раса: індійці Вік: $28,8 \pm 5,78$ років Зріст: $166,15 \pm 5,128$ см Вага: $60,022 \pm 7,4875$ кг ІМТ: $21,734 \pm 2,4762$ кг/м ²

20. Результати ефективності

Параметри описової статистики для усереднених даних для досліджуваних препаратів Прегабаліну (N=24)

Параметри (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)	
	Досліджуваний засіб-Т	Еталонний засіб-R
T_{max} (год.)*	1,375 (0,533 - 3,000)	1,000 (0,667 - 3,000)
C_{max} (нг/мл)	7606,884 ± 1404,9078	8058,685 ± 2031,3691
AUC_{0-t} (нг.год./мл)	66747,842 ± 12088,6297	67515,975 ± 12839,5417
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	67591,645 ± 12128,5322	68508,126 ± 12859,4797
λ_z (1/год.)	0,112 ± 0,0106	0,113 ± 0,0113
$t_{1/2}$ (год.)	6,215 ± 0,5919	6,195 ± 0,6322
$AUC_{\%}$ екстрапол._Obs (%)	1,274 ± 0,4368	1,484 ± 0,5299

* T_{max} представлений як медіана (між мінімумом і максимумом)

Результати відносної біодоступності для Прегабаліну (N=24)

Параметри	Геометричні середні, отримані методом найменших квадратів			90 % довірчий інтервал	Потуж- ність (%)
	Випроб. засіб-Т	Етал. засіб-Р	Співв. (Т/Р) %		
ln C _{max}	7478,061	7811,474	95,7	89,88 - 101,97	100,0
ln AUC _{0-t}	65893,635	66514,714	99,1	97,20 - 100,96	100,0
ln AUC _{0-∞}	66747,558	67522,886	98,9	97,06 - 100,68	100,0

21. Результати безпеки

Небажані явища:

Під час проведення дослідження трьома учасниками (03) було повідомлено про три (03) небажані явища (НЯ). Усі три (03) НЯ були повідомлені під час Періоду-I дослідження.

Два (02) НЯ (малярія, спричинена *P. vivax*, ускладнена тромбоцитопенією, в учасника № 1001 та блювання в учасника № 1009) були повідомлені учасниками після застосування Досліджуваного препарату-Т, а одне НЯ (блювання в учасника № 1027) було повідомлено учасником після застосування Еталонного препарату-Р.

Два (02) НЯ – блювання в учасників № 1009 і 1027 – були легкими за характером, а одне (01) НЯ (малярія, спричинена *P. vivax*, ускладнена тромбоцитопенією, в учасника № 1001) було помірним за характером. За станом усіх учасників велося спостереження до нормалізації стану.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку була оцінена як можлива для двох (02) НЯ та відсутня для одного (01) НЯ.


Під час проведення дослідження не було зафіксовано летальних випадків. Тим не менш, під час дослідження було відзначене одне серйозне небажане явище (яке також було охарактеризоване як значуще небажане явище) і два інших значущих небажаних явища.

Два (02) значущих небажаних явища (блювання в учасників № 1009 і 1027) були повідомлені протягом Періоду-I дослідження. Обидва учасники були виключені з дослідження за медичними показаннями. Обидва учасники отримали належне лікування, і за їхнім станом велося спостереження до нормалізації. Причинно-наслідковий зв'язок був оцінений як можливий для обох НЯ.

Одне (01) серйозне небажане явище (малярія, спричинена *P. vivax*, ускладнена тромбоцитопенією, в учасника № 1001), що також було розцінене як значуще небажане явище, було зафіксоване під час Періоду-I дослідження. Учасник були виключений з дослідження за медичними показаннями. Учасник отримав належне лікування, і за його станом велося спостереження до нормалізації. Причинно-наслідковий зв'язок для цього серйозного небажаного явища був оцінений як відсутній.

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб-Т (Прегабалін, капсули 300 мг) у порівнянні з Еталонним засобом-Р (ЛПРИКА™, капсули тверді, 300 мг прегабаліну) відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та ступеню всмоктування Прегабаліну за умови прийому натще згідно з критеріями, викладеними у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та еталонний засоби добре переносяться. Під час проведення дослідження трьома учасниками (03) було повідомлено про три (03) небажані явища (НЯ). Летальних випадків під час проведення дослідження зафіксовано не було.</p> <p>Тим не менш, під час дослідження було відзначено одне серйозне небажане явище (яке також було охарактеризоване як значуще небажане явище) і два інших значущих небажаних явища.</p> <p>Не було відзначено клінічно вагомих відхилень під час оцінки основних показників життєдіяльності організму або лабораторних аналізів у жодного з учасників випробування.</p>	
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)</p>	<p>Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta)</p> <p>DN: cn=Аша Дасгупта, o=Інтас Фармасьютікалс Лімітед/Intas Pharmaceuticals Limited, ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN</p> <p>Дата: 01.07.2020 11:33:58 +05'30'</p>
<p style="text-align: center;"><u>Дасгупта Аша</u> (прізвище, ім'я, по батькові)</p>		

Переклад здійснено перекладачем
Темаран Анусі



Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Pregabalin Euro (Pregabalin Capsules)
2. Applicant	Accord Healthcare S.L.U.
3. Manufacturer	Intas Pharmaceuticals Ltd. Plot No. 457, 458, Village – Matoda, Bavla Road, Tal. Sanand, Dist. Ahmedabad – 382 210, Gujarat, INDIA
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover, oral bioequivalence study of two products of Pregabalin Capsules 300 mg in normal, healthy, Adult, human male subjects under fasting condition
6. Clinical trial phase	Phase – I (Bioequivalence)
7. Period of clinical trial conduction	From 05 July 2013 to 12 July 2013
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Planned: 31 Actual: 28
10. Aim and secondary goals	Efficacy

КОПІЯ ВІРНА

of clinical trial	<p>To compare the bioavailability and characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test product (Pregabalin capsules 300 mg) with respect to that of reference product (LYRICA™ 300 mg hard capsules Pregabalin) in healthy, adult, human male subjects under fasting condition and to assess the bioequivalence.</p> <p>Safety To monitor the safety of the subjects.</p>
11. Design of clinical trial	<p>A crossover design was planned and conducted on 28 subjects under fasting condition as per EMA requirement. Washout period of 04 days was kept in between the dosing days of the study periods. Multiple blood samples were collected according to the protocol to assess the bioequivalence between the test and the reference products. Each subject except for the discontinued/withdrawn subjects received both the treatments (test drug and reference drug) during the study.</p>
12. Main criteria for enrollment	<ul style="list-style-type: none"> • Non-smoking, healthy adult human male volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive) living in and around Ahmadabad city or western part of India. • Having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 27.0 (both inclusive), calculated as weight in kg / height in meter². • Not having any significant disease in medical history or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, physical examination, laboratory evaluations, 12- lead ECG and X-ray chest (postero-anterior view) recordings. • Able to understand and comply with the study procedures, in the opinion of the principal investigator. • Able to give voluntary written informed consent for participation in the trial.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>Pregabalin Capsules 300 mg Manufactured by: Intas Pharmaceuticals Limited, India</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>LYRICA™ (Pregabalin Capsules 300 mg) Manufacturer: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany</p>
Dose and method of administration	<p>After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (300 mg) of either the Test or the Reference product was administered with 240 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture. The IMP administration was as per the randomization schedule and under open-label conditions.</p>
15. Concurrent therapy	<p>As per the protocol, no medication (including herbal medicines) other than the IMP was not allowed at any time within 14 days prior to the drug administration in Period-I and during the study (i.e. after dosing in Period-I until the collection of the last pharmacokinetic sample in Period-II).</p> <p>However, Subject No. 1001 was administered medicines after withdrawal from the study.</p>
16. Criteria for efficiency assessment	<p>Primary pharmacokinetic parameters : C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} Secondary pharmacokinetic parameters :</p>

	T _{max} , λz, t _{1/2} and AUC_%Extrap_obs (%)																										
17. Criteria for safety assessment	<ul style="list-style-type: none"> Assessing the adverse events rated by the principal investigator or the clinical research physician. <ul style="list-style-type: none"> A. Severity of the adverse event was determined based on the mild, moderate and severe. B. Causality Assessment of the Adverse Event to the IMP was done based on the casualty term like certain, probable/likely, possible, unlikely, conditional/unclassified, unassessable/unclassifiable, unrelated Clinical examination, Chest X-ray (within the last 6 months) and ECG recording, Vitals (Sitting blood pressure and radial pulse), Laboratory assessments (Breath test for alcohol consumption and urine scan for drugs of abuse), Hematology, biochemistry (except random glucose, sodium, potassium and chloride) 																										
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> Analysis of variance (ANOVA), Power of the study, Ratio of geometric least squares means of test and reference formulation, Intra and inter-subject variability was carried out by employing PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA) for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} for Pregabalin. An F-test was performed to determine the statistical significance of the effects involved in the model at a significance level of 5% (alpha=0.05). 																										
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	N=28 (Dosed Subjects) Gender: Male Race: Indian Age: 28.7 ± 5.44 Years Height: 166.21 ± 5.222 cm Weight: 62.424 ± 7.6378 kg BMI: 21.864 ± 2.5229 kg/m ²	N=24 (Subjects completing all the phases of the study) Gender: Male Race: Indian Age: 28.8 ± 5.78 Years Height: 166.15 ± 5.128 cm Weight: 60.022 ± 7.4875 kg BMI: 21.734 ± 2.4762 kg/m ²																									
20. Results of efficiency	Descriptive Statistics of Formulation Means for Pregabalin (N= 24)																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Mean ± SD (un-transformed data)</th> </tr> <tr> <th>Test Product-T</th> <th>Reference Product-R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>1.375 (0.533 - 3.000)</td> <td>1.000 (0.667 - 3.000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng /mL)</td> <td>7606.884 ± 1404.9078</td> <td>8058.685 ± 2031.3691</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h /mL)</td> <td>66747.842 ± 12088.6297</td> <td>67515.975 ± 12839.5417</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng.h /mL)</td> <td>67591.645 ± 12128.5322</td> <td>68508.126 ± 12859.4797</td> </tr> <tr> <td>λz (1 / h)</td> <td>0.112 ± 0.0106</td> <td>0.113 ± 0.0113</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)</td> <td>6.215 ± 0.5919</td> <td>6.195 ± 0.6322</td> </tr> <tr> <td>AUC_%Extrap_obs (%)</td> <td>1.274 ± 0.4368</td> <td>1.484 ± 0.5299</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (Units)	Mean ± SD (un-transformed data)		Test Product-T	Reference Product-R	T _{max} (h)*	1.375 (0.533 - 3.000)	1.000 (0.667 - 3.000)	C _{max} (ng /mL)	7606.884 ± 1404.9078	8058.685 ± 2031.3691	AUC _{0-t} (ng.h /mL)	66747.842 ± 12088.6297	67515.975 ± 12839.5417	AUC _{0-∞} (ng.h /mL)	67591.645 ± 12128.5322	68508.126 ± 12859.4797	λz (1 / h)	0.112 ± 0.0106	0.113 ± 0.0113	t _{1/2} (h)	6.215 ± 0.5919	6.195 ± 0.6322	AUC_%Extrap_obs (%)	1.274 ± 0.4368	1.484 ± 0.5299
Parameters (Units)	Mean ± SD (un-transformed data)																										
	Test Product-T	Reference Product-R																									
T _{max} (h)*	1.375 (0.533 - 3.000)	1.000 (0.667 - 3.000)																									
C _{max} (ng /mL)	7606.884 ± 1404.9078	8058.685 ± 2031.3691																									
AUC _{0-t} (ng.h /mL)	66747.842 ± 12088.6297	67515.975 ± 12839.5417																									
AUC _{0-∞} (ng.h /mL)	67591.645 ± 12128.5322	68508.126 ± 12859.4797																									
λz (1 / h)	0.112 ± 0.0106	0.113 ± 0.0113																									
t _{1/2} (h)	6.215 ± 0.5919	6.195 ± 0.6322																									
AUC_%Extrap_obs (%)	1.274 ± 0.4368	1.484 ± 0.5299																									
	*T _{max} is represented as median (min-max) value.																										

Relative Bioavailability Results for Pregabalin (N = 24)						
Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Test Interval	Power (%)	
	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T/R)%			
	lnC _{max}	7478.061	7811.474			95.7
lnAUC _{0-t}	65893.635	66514.714	99.1	97.20 - 100.96	100.0	
lnAUC _{0-∞}	66747.558	67522.886	98.9	97.06 - 100.68	100.0	
21. Results of safety	<p>Three (03) adverse events (AEs) were reported by three (03) subjects during the conduct of the study. All three (03) AEs were reported in Period-I of the study.</p> <p>Two (02) AEs - (P. Vivax Complicated with Thrombocytopenia to Subject No. 1001 and Vomiting to Subject No. 1009) were reported in subjects after administration of the Test Product-T and one AE (Vomiting to Subject No. 1027) was reported in subject after administration of the Reference Product-R.</p> <p>Two (02) AEs - Vomiting to Subject Nos. 1009 and 1027 were mild in nature and one (01) AE (P. Vivax Complicated with Thrombocytopenia to Subject No. 1001) was moderate in nature. All the subjects were followed up until resolution of their AEs.</p> <p>The causality assessment was judged as possible for two (02) AEs and as unrelated for one (01) AE.</p> <p>There were no deaths during the conduct of the study. However, one serious adverse event (also considered as significant adverse event) and two other significant adverse events were reported during the study.</p> <p>Two (02) significant adverse events (Vomiting to Subject Nos. 1009 and 1027) were reported in Period-I of the study. Both the subjects were withdrawn from the study on medical grounds. Both the subjects were treated accordingly and were followed up until resolution of their AEs. The causality assessment was judged as possible for both AEs.</p> <p>One (01) serious adverse event (P. Vivax Complicated with Thrombocytopenia to Subject No. 1001) which was also considered as significant adverse event was reported during Period-I of the study. The subject was withdrawn from the study on medical grounds. The subject was treated accordingly and was followed up until resolution of his AE. The causality assessment was judged as unrelated for the serious adverse event.</p>					
22. Conclusion (assessment)	<p>Test Product-T (Pregabalin 300 mg Capsules) when compared with the Reference Product-R [LYRICA™ (Pregabalin Capsules 300 mg)] meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and extent of absorption of Pregabalin under fasting conditions as per criteria set in the protocol.</p> <p>Data from this study demonstrated that the test and the reference products were well tolerated. Three (03) adverse events (AEs) were reported by three (03) subjects during the conduct of the study. There were no deaths during the conduct of the study.</p> <p>However, one serious adverse event which was also considered as</p>					

	<p>significant adverse event and two (02) other significant adverse events were reported during the study. There were no clinically significant findings in the vital signs assessment or the laboratory tests in any of the subjects in the study.</p>
--	---

Applicant (Registration
Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals Limited,
ou=Regulatory Affairs, email=adagupta@intaspharma.com, c=IN
Date: 2020.07.01 11:33:58 +05'30'

(signature)

Dasgupta Asha

(surname, name, father's name)



Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Pregabalin Euro (Pregabalin Capsules)
2. Applicant	Accord Healthcare S.L.U.
3. Manufacturer	Intas Pharmaceuticals Ltd. Plot No. 457, 458, Village – Matoda, Bavla Road, Tal. Sanand, Dist. Ahmedabad – 382 210, Gujarat, INDIA
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two sequence, single dose, crossover, oral bioequivalence study of two products of Pregabalin Capsules 50 mg in normal, healthy, Adult, human male subjects under fasting condition
6. Clinical trial phase	Phase – I (Bioequivalence)
7. Period of clinical trial conduction	From 14 September 2013 to 22 September 2013
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled	Planned: 30

КОПІЯ ВІРНА

population	Actual: 28
10. Aim and secondary goals of clinical trial	To characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test formulation in comparison to the reference formulation in healthy, adult, human, male subjects under fasting condition and to assess the bioequivalence. And To monitor the safety of the subjects.
11. Design of clinical trial	A crossover design was planned and conducted on 28 subjects under fasting condition as per CPMP requirement. Washout period of 05 days was kept in between the dosing days of the study periods. Multiple blood samples were collected according to the protocol to assess the bioequivalence between the test and the reference products. Each subject received both the treatments (test drug and reference drug) during the study.
12. Main criteria for enrollment	<ul style="list-style-type: none"> • Healthy adult human male volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive) living in and around Mumbai city or western part of India. • Having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 to 24.9 (both inclusive), calculated as weight in kg / height in meter². • Not having any significant disease in medical history or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, physical examination, laboratory evaluations, 12-lead ECG and X-ray chest (postero-anterior view) recordings. • Able to understand and comply with the study procedures, in the opinion of the investigator. • Able to give voluntary written informed consent for participation in the trial.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Pregabalin Capsules 50 mg Manufactured by: Intas Pharmaceuticals Limited, India
14. Reference product, dose, method of administration, strength	LYRICA™ (Pregabalin) hard capsules 50 mg Manufacturer: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany
Dose and method of administration	After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (50 mg) of either test or the reference product was administered with 240 ± 02 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture. The IMP administration was as per randomization schedule and under open-label condition.
15. Concurrent therapy	As per the protocol, the subjects were instructed not to take / apply any medicine at any time within 14 days prior to the drug administration in Period-I and during the study (i.e. after dosing in Period-I till the last sample in Period-II). Any medicine received during the above mentioned period was recorded in the CRF and categorized as a protocol deviation.
16. Criteria for efficiency assessment	T _{max} , C _{max} , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , λ _z , t _{1/2} and AUC_%Extrap_obs (%)
17. Criteria for safety	Clinical examinations, vital signs assessment, 12-lead Electrocardiogram (ECG), X-ray (Postero-anterior) view recording,

КОPIЯ ВІРНА

assessment	Clinical laboratory parameters (e.g. biochemistry, hematology [including Creatine Kinase], immunology and urine analysis), subjective symptomatology and monitoring of adverse events.																																																					
18. Statistical methods	ANOVA, power and ratio analysis for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were calculated and reported for Pregabalin. The 90% confidence interval for the ratio of the geometric least-squares means were calculated for the ln-transformed pharmacokinetic parameters. All statistical analyses for Pregabalin were performed using PROC GLM of SAS [®] Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA).																																																					
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Gender: Male Age: 29.5 ± 4.42 Years Height: 166.0 ± 4.950 cm Weight: 62.046 ± 6.9877 kg BMI: 22.485 ± 1.9643 kg/m ²																																																					
20. Results of efficiency	<p>Descriptive Statistics of Formulation Means for Pregabalin (N= 28)</p> <table border="1" data-bbox="606 846 1452 1400"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Mean ± SD (un-transformed data)</th> </tr> <tr> <th>Test Product-T</th> <th>Reference Product-R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>1.000 (0.500 - 3.000)</td> <td>0.759 (0.500 - 2.000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng /mL)</td> <td>1823.251 ± 472.4493</td> <td>1912.807 ± 492.5844</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h /mL)</td> <td>11750.499 ± 2051.7324</td> <td>11735.610 ± 1940.6386</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)</td> <td>12172.898 ± 1988.8171</td> <td>12126.917 ± 1892.9860</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1 / h)</td> <td>0.116 ± 0.0116</td> <td>0.114 ± 0.0130</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (h)</td> <td>6.054 ± 0.6173</td> <td>6.152 ± 0.7385</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)</td> <td>3.614 ± 1.9102</td> <td>3.342 ± 1.6440</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T_{max} is represented as median (min-max) value.</p> <p>Relative Bioavailability Results for Pregabalin (N = 28)</p> <table border="1" data-bbox="606 1489 1452 1870"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Geometric Least Squares Means</th> <th rowspan="2">90% Confidence Test Interval</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Test Product-T</th> <th>Reference Product-R</th> <th>Ratio (T/R)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\ln C_{max}$</td> <td>1762.903</td> <td>1853.168</td> <td>95.1</td> <td>86.39 - 104.76</td> <td>98.3</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-t}$</td> <td>11588.484</td> <td>11593.607</td> <td>100.0</td> <td>97.87 - 102.08</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-\infty}$</td> <td>12025.292</td> <td>11996.189</td> <td>100.2</td> <td>98.48 - 102.03</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (Units)	Mean ± SD (un-transformed data)		Test Product-T	Reference Product-R	T_{max} (h)*	1.000 (0.500 - 3.000)	0.759 (0.500 - 2.000)	C_{max} (ng /mL)	1823.251 ± 472.4493	1912.807 ± 492.5844	AUC_{0-t} (ng.h /mL)	11750.499 ± 2051.7324	11735.610 ± 1940.6386	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)	12172.898 ± 1988.8171	12126.917 ± 1892.9860	λ_z (1 / h)	0.116 ± 0.0116	0.114 ± 0.0130	$t_{1/2}$ (h)	6.054 ± 0.6173	6.152 ± 0.7385	$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	3.614 ± 1.9102	3.342 ± 1.6440	Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Test Interval	Power (%)	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T/R)%	$\ln C_{max}$	1762.903	1853.168	95.1	86.39 - 104.76	98.3	$\ln AUC_{0-t}$	11588.484	11593.607	100.0	97.87 - 102.08	100.0	$\ln AUC_{0-\infty}$	12025.292	11996.189	100.2	98.48 - 102.03	100.0
Parameters (Units)	Mean ± SD (un-transformed data)																																																					
	Test Product-T		Reference Product-R																																																			
	T_{max} (h)*	1.000 (0.500 - 3.000)	0.759 (0.500 - 2.000)																																																			
C_{max} (ng /mL)	1823.251 ± 472.4493	1912.807 ± 492.5844																																																				
AUC_{0-t} (ng.h /mL)	11750.499 ± 2051.7324	11735.610 ± 1940.6386																																																				
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)	12172.898 ± 1988.8171	12126.917 ± 1892.9860																																																				
λ_z (1 / h)	0.116 ± 0.0116	0.114 ± 0.0130																																																				
$t_{1/2}$ (h)	6.054 ± 0.6173	6.152 ± 0.7385																																																				
$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	3.614 ± 1.9102	3.342 ± 1.6440																																																				
Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Test Interval	Power (%)																																																	
	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T/R)%																																																			
$\ln C_{max}$	1762.903	1853.168	95.1	86.39 - 104.76	98.3																																																	
$\ln AUC_{0-t}$	11588.484	11593.607	100.0	97.87 - 102.08	100.0																																																	
$\ln AUC_{0-\infty}$	12025.292	11996.189	100.2	98.48 - 102.03	100.0																																																	
21. Results of safety	Adverse event: Three (03) adverse events (AEs) were reported by one subject (01) during the conduct of the study. Three (03) AEs were reported in																																																					



	<p>Period-II. Three (03) AEs were reported in subjects after administration of the Reference Product-R. Two (02) AEs were mild in nature and one (01) AE was moderate in nature and the subjects were followed up until resolution. The causality assessment was judged as possible for two (02) AEs, as unlikely for one (01) AE. There were no deaths and serious AEs reported during the conduct of the study. Deaths, Other Serious and Other Significant Adverse events: There were no death and Significant AEs reported during the conduct of the study.</p>
22. Conclusion (assessment)	<p>Test Product-T when compared with the Reference Product-R meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and extent of absorption of Pregabalin under fasting conditions as per criteria set in the protocol. Data from this study demonstrated that the test and the reference drugs were well tolerated. Three (03) adverse events (AEs) were reported by one subject (01) during the conduct of the study. No serious AEs were reported during the conduct of the trial. There were no deaths during the conduct of the study. There were no clinically significant findings in the vital signs assessment or the laboratory tests in any of the subjects in the study.</p>

Applicant (Registration Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals Limited,
ou=Regulatory Affairs, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN
Date: 2020.07.01 11:33:06 +05'30'

(signature)
Dasgupta Asha

(surname, name, father's name)



1

CERTIFICATE OF COMPLIANCE
for plasma master file

Annex 29
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

REPORT
on preclinical studies

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Pregabalin Euro (Pregabalin Capsules)
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes no if no, justify
2. Pharmacology:	No The product meets the detenitin of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes
2) absorption	NA

КОПІЯ ВІРНА



3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA



6) local tolerability	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Lyrica™ hard capsules manufactured by Pfizer Limited, United Kingdom having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration
Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas Pharmaceuticals Limited,
ou=Regulatory Affairs, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN
Date: 2020.07.01 11:32:02 +05'30'

(signature)

Dasgupta Asha

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

