

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):	<b>БАПРЕ</b> Прегабаліну капсули по 75 мг, 150 мг, 300 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <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	Ні
2) токсичність у разі повторних введень	Ні
3) генотоксичність: in vitro	Ні
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	

довгострокові дослідження	Ні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
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
інше	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.)



Саймон Раджendra Прасад

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019



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)	<b>БАПРЕ</b> Прегабаліну капсули по 75 мг, 150 мг, 300 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
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	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i>  Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення в двох послідовностях однократної пероральної дози двох препаратів Прегабаліну капсули по 300 мг у нормальних здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі натщесерце, яке складалося з двох періодів.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази – I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i>  Період-I: з 26 Серпня 2013 по 28 Серпня 2013 Період-II: з 03 Вересня 2013 по 05 Вересня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i>  Заплановано: 28 Включено: 30 Зареєстровано: 30 Період-I : 28 Період-II : 28



	<p>Закінчили участь після прийому препарату/припинили прийом препарату :00  Включено до аналізу: 28  Включено до статистичного аналізу :28</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p><u>Ефективність:</u> Порівняти біодоступність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора (Прегабаліну капсули по 300 мг) у порівнянні з еталонним лікарським засобом (LYRICA® 300 мг, Прегабаліну капсули по 300 мг) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі натщесерце та оцінити біоеквівалентність.</p> <p><u>Безпека:</u> Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення в двох послідовностях однократної пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі натщесерце, яке складалося з двох періодів.</p>
12. Основні критерії включення	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Некурящі, здорові, дорослі добровольці чоловічої статі у віці від 18 до 45 років (включно), які мають Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 27,0 кг/м<sup>2</sup> (включно) та надали письмову інформовану згоду, були включені у дослідження. Під час скринінгу суб'єкти не мали основних захворювань чи клінічно значущих відхилень показників від норми, анамнезу, результатів клінічного обстеження, фізичного обстеження, лабораторних досліджень, даних ЕКГ з 12 відведеннями та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція). До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b>  Прегабаліну капсули по 300 мг;  пероральне застосування</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b>  LYRICA®, Прегабаліну капсули по 300 мг;  пероральне застосування</p>
15. Супутня терапія	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні були приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби (включаючи рослинні ліки) у будь-який час протягом 14 днів до прийому препарату під час Періоду-I та під час дослідження (тобто після прийому препарату під час Періоду-I до отримання останнього амбулаторного зразка під час Періоду-II). Жоден із суб'єктів не приймав супутні ліки під час проведення дослідження.</p>



16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Дослідження планувалося таким чином, щоб отримати дані від 28 оцінюваних суб'єктів. Усі 28 суб'єктів, включені у дослідження (суб'єкти № 1001-1028) успішно завершили клінічну фазу дослідження. Були проаналізовані зразки плазми всіх 28 суб'єктів. Загалом 28 суб'єктів були включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного препарату-Т порівняно з препаратом порівняння-Р вважається підтвердженою, якщо 90%-ний довірчий інтервал знаходиться в межах допустимого діапазону, як визначено нижче для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів прегабаліну.</p> <table border="1" data-bbox="523 600 1437 689"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math></td> <td>80.00-125.00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ	$C_{max}$ and $AUC_{0-t}$	80.00-125.00%							
Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ											
$C_{max}$ and $AUC_{0-t}$	80.00-125.00%											
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Безпеку оцінювали, починаючи від періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом проведення клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), отримання результатів клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, серологічного тесту) та моніторингу стану здоров'я суб'єкта, симптомів та ознак небажаних явищ.</p>											
18. Статистичні методи	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Описову статистику розраховували та повідомляли для всіх фармакокінетичних параметрів прегабаліну. Виконували дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для прегабаліну. Були розраховані 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних методом найменших квадратів для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для прегабаліну.</p>											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></p> <p>Середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення (СВ) - вік, зріст, вага та ІМТ 72 суб'єктів (суб'єкти № 1001-10382039 та 1040-1072), які приймали дозу лікарського засобу в дослідженні, та 66 суб'єктів (суб'єкти №001001, 2039, 1040-1042), 1044-1049, 1051, 1054-1061, 1063-1070 та 1072), які були включені в оцінку біоеквівалентності є таким:</p> <table border="1" data-bbox="528 1800 1474 2121"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (Одиниці)</th> <th>Середнє <math>\pm</math> СВ</th> </tr> <tr> <th>N = 28 (суб'єкти, включені у дослідження)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>29.4 <math>\pm</math> 6.46</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166.96 <math>\pm</math> 5.269</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>58.134 <math>\pm</math> 6.6197</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>20.849 <math>\pm</math> 2.0954</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (Одиниці)	Середнє $\pm$ СВ	N = 28 (суб'єкти, включені у дослідження)	Вік (роки)	29.4 $\pm$ 6.46	Зріст (см)	166.96 $\pm$ 5.269	Вага (кг)	58.134 $\pm$ 6.6197	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	20.849 $\pm$ 2.0954
Параметр (Одиниці)	Середнє $\pm$ СВ											
	N = 28 (суб'єкти, включені у дослідження)											
Вік (роки)	29.4 $\pm$ 6.46											
Зріст (см)	166.96 $\pm$ 5.269											
Вага (кг)	58.134 $\pm$ 6.6197											
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	20.849 $\pm$ 2.0954											



20. Результати ефективності

**Дослідження, проведене в умовах натщесерце**

Середні фармакокінетичні параметри для досліджуваного та еталонного препаратів прегабаліну зведені в наступну таблицю:

**Описова статистика для препаратів прегабаліну (N = 28)**

Параметр (Одиниці)	Середнє ± СВ (нетрансформовані дані)	
	досліджуваний препарат-Т	еталонний препарат-Р
T <sub>max</sub> (h)*	1.250 (0.500 - 3.000)	1.250 (0.667 - 3.000)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8036.502 ± 1772.2687	7827.013 ± 1857.2385
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	63235.250 ± 8220.7631	64142.679 ± 7630.1588
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	64872.381 ± 8656.2937	65548.692 ± 8072.2004
λ <sub>z</sub> (1/h)	0.109 ± 0.0143	0.109 ± 0.0116
t <sub>1/2</sub> (h)	6.482 ± 0.9294	6.402 ± 0.7093
AUC_%Extrap_obs (%)	2.470 ± 1.2562	2.093 ± 0.9085

\* T<sub>max</sub> представлена у вигляді середнього значення (мін, макс).

Аналіз відносної біодоступності (тобто середнє геометричне методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал та потужність) досліджуваного препарату-Т порівняно з еталонним препаратом-Р для прегабаліну зведені в наступній таблиці:

**Результати відносної біодоступності для прегабаліну (N = 28)**

Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т	Еталонний препарат-Р	Співвідношення (Т/Р) %		
lnC <sub>max</sub>	7841.460	7627.959	102.8	97.37 – 108.53	100.0
lnAUC <sub>0-t</sub>	62713.429	63701.011	98.4	96.57 – 100.36	100.0
lnAUC <sub>0-∞</sub>	64307.165	65065.810	98.8	96.92 – 100.79	100.0

**Критерії висновку про біоеквівалентність такі:**

Зроблено висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату-Т в порівнянні з препаратом порівняння-Р, тому що 90%-ний довірчий інтервал потрапив у діапазон прийнятності, як зазначено нижче для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів прегабаліну.

Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ
C <sub>max</sub> ; AUC <sub>0-t</sub>	80.00-125.00 %

21. Результати безпеки	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i> Під час проведення дослідження небажаних явищ не було.
22. Висновок (заклучення)	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i> Досліджуваний препарат-Т (Прегабаліну капсули по 300 мг) у порівнянні з препаратом порівняння-Р (LYRICA®, Прегабаліну капсули по 300 мг) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції прегабаліну в умовах натщесерце відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)

\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)



Саїлеш Раджendra Прасад

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}