Annexure 29
to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of materials for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(clause 4, Section IV)

Non-Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number):	Pregamma Capsules 150 mg				
1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned	**Generic Medicinal Product**				
2) conducted studies	o	yes	√	no	if not, justify
Pregabalin was approved for medical use in the United States in 2004. It was developed as a successor to gabapentin. It is available as a generic medication in a number of countries, including the United States as of 2019. As we developed as Generic product – these non-clinical studies were not conducted					
2. Pharmacology:					
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	NA				
2) absorption	NA				
3) distribution	NA				
4) metabolism	NA				
5) elimination	NA				
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	NA				
7) other pharmacokinetic studies	NA				
4. Toxicology:					
1) single-dose toxicity	NA				
2) repeated dose toxicity	NA				
3) genotoxicity: *in vitro*	NA				
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	NA				
4) carcinogenicity:	NA				

long-term studies	NA
short-term or medium-term studies	NA
additional studies	NA
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	NA
impact on fertility and early embryonal development	NA
embriotoxicity	NA
prenatal and postnatal toxicity	NA
studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and/or long-term effects are assessed	NA
6) local tolerance	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (antibody formation)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
toxicity of impurities	NA
other	NA
5. Conclusions on non-clinical study	NA
Applicant (registration certificate holder)	Dr. Sanjay Mishra AGM Pharmacovigilance

Annexure 30

to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,

submitted for state registration (re-registration),

as well as expert review of materials for changes to registration materials

during the validity of the registration certificate

(clause IV, Section 4)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number)	Pregamma hard Capsules 150 mg (Pregabalin capsules 150 mg)				
2. Applicant	LLC "KUSUM PHARM", Ukraine				
3. Manufacturer	Kusum Healthcare Pvt.Ltd, India				
4. Conducted studies:	√	yes	o	no	if not, justify
1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned	Generic Medicinal Product				
5. Full name of the clinical trial, coded clinical trial number	A randomized, single dose, open label, two-period, cross-over, bioequivalence study between the test product, Pregamma hard Capsules 150 mg (Pregabalin capsules 150 mg) and the reference product, Lyrica 150 mg hard capsules (Pregabalin 150 mg) (Pfizer Ltd., UK) in healthy adult male human subjects under fasting conditions. **Study No: 16-06-123**				
6. Phase of the clinical trial	Bioequivalence Study (Phase-I)				
7. Clinical trial period	25-Oct-2016 to 28-Dec-2016				
8. Countries where the clinical trial was conducted	India.				
9. Number of subjects	planned: 24 actual: 21				

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Суми * "КУСУМ ФАРМ" * ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВІДДІЛ * Ідентифікаційний код 33525927

9. Number of subjects	planned: 24 actual: 21
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	**Purpose:** **Primary objective:** To compare the rate and extent of absorption of a single dose of Pregamma hard capsules 150 mg (each capsule contains Pregabalin 150mg) of Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India with Lyrica 150 mg hard capsules contains Pregabalin 150 mg of Pfizer Ltd., UK. **Secondary objective:** To evaluate the safety and tolerability of a single dose of Pregabalin Capsules 150 mg.
11. Clinical trial design	An open label, randomised, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, cross-over, bioequivalence study in healthy adult male human subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	• between 18 to 45 years of age (both inclusive), having Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 30 Kg/m2 , weighed not less than 45 kg • no medical history of significant diseases • a physical examination, laboratory evaluations that were clinically insignificant • a negative or non-reactive Rapid Plasma Reagin (RPR), Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), Hepatitis C (Anti HCV), antibodies to human immuno-deficiency Virus (HIV) I and II • negative breath alcohol test • negative urine test for drugs of abuse • eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) ≥ 60 ml/min calculated by MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formula • normal eye examination (including colour vision, visual acuity and fundoscopy) on check-in day of period I • vital signs examination that were within clinically acceptable limits • no medical complaints
13. Investigational drug, method of administration, strength	**Investigational drug:** Pregamma hard Capsules 150 mg (Pregabalin capsules 150 mg) **Strength**: Pregabalin 150 mg **Method of administration:** After an overnight fasting of at least 10 hours, as per the randomization schedule, a single dose of Investigational Test product (T) Pregabalin Capsules 150 mg was administered orally with 240 mL ±2 mL of drinking water at ambient temperature to each subject in a sitting position. Administration of the IPs was done by trained personnel in the presence of Principal Investigator/Clinical Investigator and QA personnel. Subjects was instructed to remain in a sitting position for two hours after dosing in each period except when clinically indicated to change the posture or in case of natural exigency. Postural changes were allowed while recording vitals and sample collection. Thereafter the subject was allowed to engage in normal activities while avoiding severe physical exertion. **Note:** Subjects was instructed not to chew or crush the investigational product but to consume it as a whole.
14. Reference drug, dose, method of administration, strength	**Investigational drug:** Lyrica 150 mg hard capsules (Pregabalin 150 mg) **Strength**: Pregabalin 150 mg

Method of administration:

After an overnight fasting of at least 10 hours, as per the randomization schedule, a single dose of Investigational Reference product (R) Lyrica 150 mg hard capsules (Pregabalin 150 mg) was administered orally with 240 mL ±2 mL of drinking water at ambient temperature to each subject in a sitting position. Administration of the IPs was done by trained personnel in the presence of Principal Investigator/Clinical Investigator and QA personnel. Subjects was instructed to remain in a sitting position for two hours after dosing in each period except when clinically indicated to change the posture or in case of natural exigency. Postural changes was allowed while recording vitals and sample collection. Thereafter the subject was allowed to engage in normal activities while avoiding severe physical exertion.

Note: Subjects was instructed not to chew or crush the investigational product but to consume it as a whole.

15. Concomitant therapy

Subjects should not take any prescription medication or over-the-counter products available (including vitamins and products from natural origin such as ayurvedic, unani, siddha and homeopathic medicines) and topical medications meant for systemic absorption within 7 days prior to dosing and they will not be permitted to take them throughout the study.

If the PI/Cl considers that, a medication(s) is/are essential for the well-being of the subject, it may be given and, if any of the subjects take any medication during the course of the study, they must inform the PI. The decision to withdraw a subject from the study will be taken by the PI based on the possible interference of the drug with the study or analysis, and the health of the subject. Details of the medication taken by the subject will be recorded. Subjects will be advised not to participate in any other clinical investigation during the study and for a period of 3 months after the post -study examination.

16. Assessment criteria of efficacy

primary parameters C_{max} and AUC_{0-t}

secondary pharmacokinetic parameters AUC_{0-inf}, $AUC_{\%Extrap}$, T_{max}, $T_{½}$ and K_{el}

(The 90% confidence intervals for the test/reference ratios of the geometric least squares means between test and reference formulations calculated for C_{max} and AUC_{0-t} were within the bioequivalence range of 80.00% – 125.00% for Pregabalin).

17. Assessment criteria of safety

Safety assessments were done based on clinical observations, laboratory data ECG at the beginning of the study and post study safety assessment.

Only volunteers who are part of the Sitec's volunteer bank will be considered for screening. Written consent for screening and HIV test will be taken before starting the screening procedures.

Out of normal range values of laboratory parameters will be evaluated for their clinical significance. A volunteer will be enrolled in the study only if the PI/Cl deems the values are clinically insignificant or acceptable. The acceptance/non-acceptance of the out of normal range values will be at the discretion of the PI/CL

Within 14 days from the last blood sample of the last treatment period (or may be earlier if subject is dropped out or discontinued from the study or as decided by PI/Cl) subjects who were dosed at least once will undergo post-study examination. If post-study examination of any subject could not be done due to an adverse event, his post-study examination will be done after the subject is recovered from the adverse

event. Clinically significant I not acceptable out of normal range values during post-study examination will be followed up and treated appropriately before performing the post-study follow up. If any subject does not report within 7 days from the last blood sample of the last treatment period and over next 7 days does not respond to

telephonic caH(s) or mail(s), same will be documented. The subject's follow up will be stopped after this period and the post-study examination will be reported as "lost to follow up'.

Vital signs (oral temperature, supine blood pressure, pulse rate and respiratory rate) will be measured.

The subject's well-being will be recorded by asking the question "Do you have any medical complaints?"

In each period, vital signs examination and well-being will be recorded at a minimum:

• on check-in day- before check-in

• on study day I -

o prior to dosing (within 90 minutes)

o at 1.00 hours after dosing (within +30 minutes of the scheduled time)

o at 3.00, 6.00 and 12.00 hours after dosing (within ±1 hour of the schedule time)

• on study day 2- at 24.00 and 36.00 hours after dosing (within ±1 hour of the schedule time) The actual time of vital signs measurement and well-being will be recorded. The time of deviation will be exclusive of an allowed deviation. Vital signs examination and well-being may also be done apart from scheduled times, if the PI/CI finds it necessary at any time during the conduct of the study. At any time during the study, subjects may report spontaneously to the site staff, if the subject is not feeling well or has any medical complaint and the same will be recorded in the AE/medical event form. An AE is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product, which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An AE can therefore be any unfavourable and unintended sign (including a clinically relevant laboratory/ECG finding), symptom, or disease temporarily associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product.

18. Statistical methods

Analysis of Variance (ANOVA), two one-sided tests for bioequivalence, and ratio analysis for ln-transformed pharmacokinetic (PK) parameters Cmax and AUC0-t for Pregabalin was performed. The 90% confidence interval was constructed for the ratios of the geometric Least Square of Mean (LSM) of PK parameters Cmax and AUC0-t for the test and reference product. Pregabalin concentration data and PK data was analysed statistically by using Phoenix WinNonlin® software version 6.4. The statistical analysis was performed using SAS® software version 9.4.

Geometric least square of the mean (Geo LSM), Ratio of Geo LSM % T/R and 90% confidence intervals of ln-transformed pharmacokinetic parameters of Test (T) vs. Reference (R) product for pregabalin are summarized below in Table 1

Pharmacokinetic Parameters	GeoLSM		Ratio of Geo LSM (%) T/R	90% CI
	Test (T)	Reference (R)		
N	21	21	-	-
C_{max} (ng/mL)	4798.89	4715.39	101.77	90.69-114.20
AUC_{0-t} (hr.ng/mL)	29276.19	28752.17	101.82	99.97-103.71

19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)

Gender: Male

Age: 18 to 45 years of age (both years inclusive).

Race: Asian.

20. Results of efficacy

Pharmacokinetic Evaluation:

Mean and Standard Deviation of Pharmacokinetic Parameters for Pregabalin after administration of Test product (T) and Reference Product (R) (N = 21)

PK Parameters (Units)	Pregabalin (Mean ± SD)	
	Test (T)	Reference (R)
C_{max} (ng/mL)	4913.36±1079.09	4842.32±1156.48
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	29536.33±4197.48	28990.92±3866.10
AUC_{0-inf} (hr*ng /mL)	30442.19±4135.00	29920.15±3709.23
$AUC_{\% Extrap}$	3.05±1.19	3.21±1.51
T_{max}(hr)	1.00±0.34	1.10±0.54
$T_{1/2}$ (hr)	6.28±0.76	6.16±0.71
K_{el} (1/hr)	0.112±0.014	0.114±0.013
Pregabalin (Median (Min - Max)		
T_{max}(hr)	1.00 (0.50 - 1.50)	0.75 (0.50 - 2.50)
$T_{1/2}$ (hr)	6.51 (5.18 – 7.88)	6.24 (5.20 – 7.84)

Statistical Evaluation

Ratio, 90% confidence intervals, Intra subject Variability (CV) and Power for the Log transformed C_{max} and AUC_{0-t} for Pregabalin (N = 21)

Parameters(units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)
Ln (C_{max})(ng/ml)	101.77	90.69-114.20	21.82	93.91
Ln (AUC_{0-t}) (hr *ng/ml)	101.82	99.97-103.71	3.44	100.00

21. Results of safety

A total of 03 adverse events (AEs) were reported during study.

One AE (Platelet count increased) with test product and two AEs (Dizziness and Nausea) with reference product were reported during the conduct of study. All the AEs were of mild severity and related except platelet count increased which was not related with investigational product (IP).

The adverse events were recovered without sequelae; There were no deaths and other serious adverse events reported during the study.

There were no clinically significant changes observed from the baseline values in vital signs examination at the end of the study. No clinically significant changes (except for subject 20) were noted in post-study laboratory data and results of physical examinations. During post-study examination the platelet count of subject 20 was mildly raised and was not acceptable clinically.

Hence subject was called after 5 days for repeat blood sample. Subject was later declared to be fit in repeat blood sample (CBC test) which was conducted on 28/11/2016 abnormal values found during pre-study and post-study which were clinically

insignificant.

All subjects were found fit in post-study examination (except subject 12 and 23). Subject 12 and 23 were reported as lost to follow up on 25/11/2016. There were no clinically significant changes observed in rate/rhythm (increase/decrease) and intervals in post-study electrocardiograms (ECG) when compared with pre-study ECGs. No clinically significant changes were reported in eye examination (including color vision, visual acuity and fundoscopy) of subjects in post-study when compared with prior to check-in of period 1.

22. Conclusion (resolution)

The 90% confidence intervals, for the ratios (T/R) of geometric least square means of Pregabalin for Cmax and AUC0–t were 90.69-114.20 and 99.97-103.71 which fall within the conventional bioequivalence range of 80.00-125.00%.

Thus, there was no significant difference observed in the rate and extent of absorption for Pregabalin.

Therefore the test product, test product, Pregamma hard Capsules 150 mg (Pregabalin capsules 150 mg) (Kusum Healthcare Pvt. Ltd.,India) is bioequivalent with the reference product, Lyrica 150 mg hard capsules (Pregabalin 150mg) (Pfizer Ltd., UK) in healthy adult male human subjects under fasting conditions.

Applicant (registration certificate holder)

Ruchikaa
BE (Clinical Operations)

Україна м.Суми "КУСУМ ФАРМ" Товариство з обмеженою відповідальністю
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВІДДІЛ
Ідентифікаційний код 33525927

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

(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Прегамма, капсули тверді по 150 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Генеричний лікарський засіб**				
2) проведені дослідження	o	так	√	ні	(якщо ні, обґрунтуйте)
Прегабалін був затверджений для медичного використання в США в 2004 році. Він був розроблений як наступник габапентину. Він доступний як генеричний препарат у ряді країн, включаючи США, станом на 2019 рік. Оскільки ми розробляли препарат як генеричний, ці доклінічні дослідження не проводилися.					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Не застосовується				
2) поглинання	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				

Переклад з англійської мови на українську мову виконано перекладачем Шульгою І.В.

5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	Не застосовується
2) токсичність багатократних доз	Не застосовується
3) генотоксичність: *in vitro*	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовується

Переклад з англійської мови на українську мову виконано перекладачем Шульгою І.В.

дослідження, в яких препарат вводять потомству (статево незрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
вивчення механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	Не застосовується
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Д-р Санджай Мішра Асистент генерального директора з фармаконагляду

Переклад з англійської мови на українську мову виконано перекладачем Шульгою І.В.

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	**Прегамма, капсули тверді, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 150 мг**				
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна				
3. Виробник	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія				
4. Проведені дослідження:	√	так	□	ні	(якщо ні, обґрунтуйте)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Генеричний лікарський засіб**				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер протоколу клінічного випробування	Рандомізоване, однодозове, відкрите, із двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності прегабаліну 150 мг у здорових добровольців чоловічої статі. **№ дослідження: 16-06-123.**				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалетності (фаза I)				
7. Період клінічного випробування	З 25 жовтня 2016 р. по 29 грудня 2019 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24. Фактична: 21 (оцінювані суб'єкти)				
10. Основна мета та первинна і вторинна мета дослідження	Основною метою дослідження було оцінити, чи є досліджуваний продукт біоеквівалентним референтному на основі оцінки C_{max} та AUC0-∞. Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість одноразової дози прегабаліну в капсулах по 150 мг у здорових дорослих чоловіків натщесерце.				

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, із двома схемами лікування, із двома періодами, двопослідовне, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих добровольців чоловічої статі при застосуванні натще.
12. Основні критерії включення	У дослідження були залучені здорові дорослі чоловіки-добровольці азіатського індійського походження, які відповідали наступним критеріям: • Суб'єкти повинні бути віком від 18 до 45 років (обидва роки включно), мати індекс маси тіла (ІМТ) у межах 18,50–30,00 кг/м^2 та масу тіла не менше 45 кг. • Відсутність серйозного захворювання. • Фізикальний огляд, лабораторні обстеження, які не мали клінічного значення. • Негативний або нереактивний швидкий плазмовий реагент (RPR), поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), гепатит С (анти HCV), антитіла до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) I та II. • Негативний результат аналізу на вміст алкоголю у повітрі, що видихається. • Негативний аналіз сечі на наркотичні засоби. • eGFR (приблизна швидкість клубочкової фільтрації) ≥ 60 мл/хв, розрахована за формулою MDRD (модифікація дієти при дослідженні ниркових захворювань). • Звичайна перевірка очей (включаючи кольоровий зір, гостроту зору та фундоскопію) у день реєстрації першого періоду. • Обстеження життєво важливих показників, які були в межах клінічно допустимих. • Відсутність медичних скарг.
13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії	**Досліджуваний препарат:** Прегамма, капсули по 150 мг (прегабалін 150 мг). **Спосіб введення:** Після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин до введення дози суб'єктам вводили одну пероральну дозу досліджуваного продукту (капсула прегабаліну) з 240 мл води. Суб'єктам було рекомендовано не пережовувати та не роздавлювати тестовий препарат, а споживати його в первинному вигляді. **Вміст активної речовини:** 150 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	**Досліджуваний препарат:** Лірика, тверді капсули, 150 мг (прегабалін 150 мг). **Спосіб введення:** Після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин до введення дози суб'єктам вводили одну пероральну дозу референтного продукту (Лірика капсули по 150 мг) із 240 мл води. Суб'єктам було рекомендовано не пережовувати та не роздавлювати тестовий препарат, а споживати його в первинному вигляді. **Вміст активної речовини:** 150 мг.

<table>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Суб'єкту № 21 одночасно призначали ранітидину гідрохлорид таблетки по 150 мг для запобігання появі побічних реакцій. (ПР: у суб’єкта № 21 була нудота в періоді 1, яка була легкого ступеня тяжкості і, відповідно до оцінки, можливо пов’язана з досліджуваним препаратом).</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефектності</td><td>Первинні параметри: C_{max} та AUC_{0-t}.
(90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для тестового та референтного препаратів, повинен бути в межах 80,00–125,00% для прегабаліну).</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Безпека оцінювалася шляхом моніторингу всіх суб'єктів на наявність ПР протягом усього дослідження. ПД/КД був доступний у клінічному закладі, коли там перебували суб’єкти. Оцінку життєво важливих показників (температуру в ротовій порожнині, артеріальний тиск лежачи на спині, частоту пульсу та дихання) і загальне самопочуття оцінювали до введення дози (протягом 90 хвилин) та через 1, 3, 12, 24 та 36 годин після прийому дози.</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Були проведені дисперсійний аналіз (ANOVA), два односторонніх тести на біоеквівалентність та аналіз співвідношення параметрів фармакокінетики (ПФ) ln-трансформованих C_{max} та AUC_{0-t} для прегабаліну. 90% довірчий інтервал був побудований для співвідношень геометричного найменшого квадрата середніх значень (LSM) ФК параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для випробуваного та референтного продукту. Дані про концентрацію прегабаліну та ФК аналізували статистично за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 6.4. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4.</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.)</td><td>Стать: чоловіча.
Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно).
Раса: монголоїдна.</td></tr>
<tr><td>20. Результати аналізу ефективності</td><td><u>Статистична оцінка</u>
Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб’єктний коефіцієнт варіабельності (CV) та потужність для log-трансформованого C_{max} і AUC_{0-t} для прегабаліну (N = 21)
<table>
<tr><th>Показники (од. вимір.)</th><th>Співвідношення (%) (T Vs R)</th><th>90% довірчі інтервали (%)</th><th>Інтрасуб’єктний коефіцієнт варіабельності (%)</th><th>Потужність (T Vs R (%)</th></tr>
<tr><td>Ln (C_{max})(нг/мл)</td><td>101,77</td><td>90,69–114,20</td><td>21,82</td><td>93,91</td></tr>
<tr><td>Ln (AUC_{0-t}) (год*нг/мл)</td><td>101,82</td><td>99,97–103,71</td><td>3,44</td><td>100,00</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>21. Результати аналізу безпеки</td><td>Усі 24 зареєстрованих суб’єкта були включені в оцінку безпеки.
Протягом періоду I було зареєстровано дві побічні реакції, а в періоді 2 – одна.</td></tr>
</table>

	Суб'єкт № 21 мав запаморочення в періоді I, що було пов'язано з прийомом препарату. У суб'єкта № 21 була нудота в періоді I, що було пов'язано з прийомом препарату. У суб'єкта № 2 спостерігалось збільшення кількості тромбоцитів, що не було пов'язано з прийомом препарату. Не було смертельних випадків, інших тяжких побічних реакцій та значущих ПР. З огляду на спостережувані побічні реакції, обидва продукти добре переносились.
22. Висновок (заключення)	90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх (T/R), розрахованих методом найменших квадратів, обчислені для C_{max} та AUC_{0-t}, знаходились в межах звичайного діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00% для прегабаліну.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Україна Товариство з обмеженою відповідальністю "КУСУМ ФАРМ" м. Суми Ідентифікаційний код 33525927 ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВІДДІЛ

(підпис)

Усенко О.А

(П.І.Б.)