

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ПРЕГАЛІКА, капсули тверді, по 75 мг, 150 мг, 300 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ЛПРИКА, капсули по 75 мг, 150 мг, 300 мг (згідно вимог Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
2. Фармакологія:	-				
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-				
2) всмоктування	-				
3) розподіл	-				
4) метаболізм	-				

5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-

6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  (підпис) Гаврилко О.А. Ідентифікаційний код: 37642513 №1 </div>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ПРЕГАЛІКА, капсули тверді, по 75 мг, 150 мг, 300 мг
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
3. Виробник	<p>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, мікробіологічний контроль серії: ОМАН ФАРМАСЬЮТІКАЛ ПРОДАКТС КОМПАНІ ЕлЕлСі</p> <p>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії: ФАРМАТЕН СА</p> <p>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії: ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ СА</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності двох продуктів Прегабаліну, капсул твердих по 300 мг у нормальних, здорових, дорослих добровольців в умовах голодування /</p> <p align="center">№. 100-13</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1 (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.10.2013 по 18.10.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини прегабаліну з капсул Прегабаліну 300 мг (досліджуваний ЛЗ) та твердих капсул ЛПРИКА, капсул по 300 мг, (референтний ЛЗ) у здорових добровольців в умовах голодування.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці, які не палять, дорослі люди віком від 18 до 45 років (обидва включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 27,0 кг / м² (обидва включно) та отримавши письмову інформовану згоду. для дослідження.</p> <p>Під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних досліджень, записів ЕКГ з 12 відведеннями та рентгенографії грудної клітки (задньо-переднього виду) у них не було жодного значного захворювання або клінічно значущих аномальних даних.</p> <p>Жінки, які були хірургічно стерилізовані принаймні за 6 місяців до участі у дослідженні або з дітородним потенціалом, які були готові використовувати відповідний та ефективний подвійний бар'єрний метод контрацепції або внутрішньоматковий пристрій під час дослідження та мали негативний тест на вагітність на момент скринінгу.</p> <p>У дослідженні брали участь добровольці, які дотримувались усіх критеріїв включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Прегабалін, капсули тверді по 300 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛПРИКА, капсули тверді по 300 мг
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності за кожен період було відібрано 19 зразків крові в моменти часу, зазначені в протоколі. Для прегабаліну були визначені стандартні фармакокінетичні параметри, що не мають відсіків.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (задньо-переднього виду), ортостатичної гіпотензії, клінічних лабораторних показників (наприклад, гематологія, біохімія, аналіз сечі та імунологічний тест), тест на сечу та сироватку на вагітність (для жінок), моніторинг побічних явищ та суб'єктивна симптоматика.</p>

18. Статистичні методи

Описову статистику розраховували та повідомляли для всіх фармакокінетичних параметрів Прегабаліну.
ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} були розраховані для прегабаліну.
Розраховано 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних квадратів для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} для Прегабаліну.
Біоеквівалентність досліджуваного продукту-Т порівняно з еталонним продуктом-Р була зроблена, якщо 90% довірчий інтервал потрапляв у діапазон прийнятності, як визначено нижче для нетрансформованих фармакокінетичних параметрів прегабаліну.

Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI
C _{max} та AUC _{0-t}	80,00-125,00%

Всі статистичні аналізи для прегабаліну проводили з використанням PROC GLM SAS® Версії 9.3 (SAS Institute Inc., США).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно),

20. Результати ефективності

Фармакокінетичні параметри прегабаліну для досліджуваного продукту-Т та еталонного продукту-Р зведені в наступну таблицю:
Описова статистика препаратів для прегабаліну (N = 20)

(одиниці)	Середнє значення ± SD (неперетворені дані)	
	Test Product-T	Reference Product-R
T _m x (h)*	1.500 (0.750 - 3.017)	1.500 (0.750 - 4.000)
C _{max} (ng /mL)	8940.756 ± 1337.1236	8764.800 ± 1855.7685
AUC _{0-t} (ng.h /mL)	72017.680 ± 10 61.9937	72164.704 ± 10735.0412
AUC _{0-∞} (ng.h /mL)	73648.441 ± 10744.1533	73706.875 ± 11220.3492
λ _z (1 / h)	0.115 ± 0.0175	0.116 ± 0.0150
t _{1/2} (h)	6.162 ± 0.7980	6.065 ± 0.7312
AUC_%Extrap_obs (%)	2.149 ± 1.5890	2.027 ± 1.3915

* T_{max} представлений як медіана (min, max) значення.

Аналіз відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, співвідношення, 90% довірчий інтервал та потужність) випробуваного продукту-Т порівняно з еталонним продуктом-Р для прегабаліну наведено у наступній таблиці:

Відносні результати біодоступності прегабаліну (N = 20)

Параметри	Геометричні засоби найменших квадратів			90% довірчий інтервал	Потужність (%)
	Test Product-T	Reference Product-R	Співвідношення (T/R)%		
lnCmax	8841.187	8558.411	103.3	95.35 – 111.92	99.7
lnAUC0-t	71283.575	71338.758	99.9	97.26 – 102.65	100.0
lnAUC0-∞	72858.791	72821.692	100.1	97.50 – 102.67	100.0

21. Результати безпеки

Побічні ефекти

Під час проведення дослідження вісім (08) суб'єктів повідомляли про дванадцять (12) побічних явищ (ПЯ). За період I було зареєстровано дев'ять (09) побічних реакцій, а за період II - три (03).

Повідомлялося про п'ять (05) ПЯ у суб'єктів після введення Референтного продукту-R та про сім (07) ПЯ у суб'єктів після введення Тестового продукту-T.

Шість (06) ПЯ були легкого характеру, а шість (06) ПЯ були помірними. Всі суб'єкти проходили спостереження за своїми побічними явищами до вирішення.

Оцінку причинно-наслідкового зв'язку оцінювали як можливу для дев'яти (09) ПЯ, як маловірогідну для двох (02) ПЯ та як не пов'язану з одним (01) ПЯ.

Під час дослідження не зафіксовано смертей та серйозних недуг.

Однак під час проведення дослідження було зареєстровано шість (06) значущих ПЯ. Усі ці суб'єкти були зняті з дослідження за медичними показаннями. До них було застосовано відповідне лікування, за якими проходили спостереження за допущеними ПЯ до вирішення. Оцінку причинності для значущих ПЯ оцінювали як можливе для чотирьох (04) ПЯ, як малоймовірне для одного (01) ПЯ та як не пов'язане з одним (01) ПЯ.

22. Висновок (заклучення)

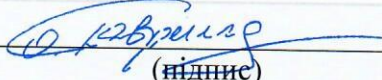
Досліджуваний лікарський засіб - T у порівнянні з референтним продуктом - R відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування прегабаліну в умовах голодування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та референтний ЛЗ добре переносились. Під час проведення дослідження вісім (08) суб'єктів повідомляли про дванадцять (12) ПЯ. Під час дослідження не зафіксовано смертей та серйозних недуг. Однак під час проведення дослідження було зареєстровано

шість (06) значущих ПЯ.
Жодного клінічно значущого результату в оцінці життєво важливих показників або лабораторних тестах у жодного з суб'єктів не було

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)




(підпис)
Гаврилко О.А.
(П. І. Б.)