

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):	СІОФОР® XR 500
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так <u>х ні</u> якщо ні, обґрунтувати <i>Доклінічні дослідження не проводилися, оскільки реєстрація лікарського засобу проводиться за типом ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ.</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
3) фармакологія безпеки	<i>Не застосовно</i>
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовно</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<i>Не застосовно</i>

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

ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовно</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовно</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження механізмів дії	<i>Не застосовно</i>
лікарська залежність	<i>Не застосовно</i>
токсичність метаболітів	<i>Не застосовно</i>
токсичність домішок	<i>Не застосовно</i>
інше	<i>Не застосовно</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<i>Не застосовно</i>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Представник заявника Авдєєнко Т. Л.  
(П. І. Б.)



(підпис)

Представник заявника Дамаскіна А. В.  
(П. І. Б.)



Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials  
Pertinent to Medicinal Products  
Submitted for the State Registration (Re-  
Registration) and for Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of  
Changes to Registration Materials during  
the Validity Period of Registration  
Certificate (item 4 section IV)

### Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SIOFOR® XR 500
2. Applicant	Berlin-Chemie AG
3. Manufacturer	Manufacturing "in bulk": Centaur Pharmaceuticals Private Limited, India Manufacturing "in bulk" and batch control: BERLIN-CHEMIE AG Tempelhofer Weg 83, 12347 Berlin, Germany  Packaging, batch control and batch release: BERLIN-CHEMIE AG, Germany Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Germany
4. Studies conducted:	yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Metformin hydrochloride extended release 500 mg – generic product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An open-label, randomized, single-dose, two-treatment, two- sequence, two period, two-way crossover bioequivalence study of Metformin hydrochloride extended release 500 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India (Test) with GLUCOPHAGE* SR 500 mg prolonged release tablets (containing Metformin hydrochloride 500 mg as a sustained release) of Merck Serono Ltd, BedFont Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex, TW14 8NX, UK (Reference) in healthy, adult, male, human subjects under fed condition. Study code: LSB-007-15
6. Phase of clinical trial	Phase I – bioequivalence study
7. Period of clinical trial	from 15.07.2015 till 24.06.2015
8. Countries, where clinical trial has been conducted	India
9. Number of trial subjects	planned: 24 subjects actual: 22 subject completed as per protocol
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<b>Primary objective:</b> To evaluate, whether there exists any bioequivalence between two formulations i.e. oral tablets of Metformin hydrochloride extended release 500 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India (Test) and with GLUCOPHAGE* SR 500 mg prolonged release tablets (containing Metformin hydrochloride 500

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.

КОПІЯ  
ВІРНА



	<p>mg as a sustained release) of Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex, TW 14 8NX, UK (Reference) following single dose of one tablet of test or reference formulation in healthy, adult, male, human subjects under fed conditions with at least 07 days washout period by means of rate and extend of absorption.</p> <p><b>Secondary endpoint</b> To monitor the safety of the participating subjects in this bioequivalence study determined by means of clinical biochemistry, physical examination and AE/SAE monitoring.</p>
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, single-dose, two-period, two-treatment, two-sequence, two-way crossover, two-stage study design, under fed conditions.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Healthy, as justified by normal or clinically insignificant findings in physical, 12-lead ECG, chest X-ray and clinical laboratory investigations.</li> <li>• Sex: male.</li> <li>• Age: 18-45 years.</li> <li>• BMI: 18.0-24.75 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Informed consent given voluntarily and willingly in written form.</li> <li>• Non-smokers [Not smoking or having quit smoking for last 3 years].</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Metformin hydrochloride extended release 500 mg tablets Oral administration of one tablet with 240 mL of 20% glucose solution
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	GLUCOPHAGE* SR 500 mg (Metformin hydrochloride prolonged release tablets 500 mg) Oral administration of one tablet with 240 mL of 20% glucose solution
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were generally not allowed from the viewpoint of pharmacokinetic interference with the study drug. However, if necessary, such as part of adverse event management, they were allowed, but had to be documented in the adverse event form and informed to the bioanalytical department.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study:</p> <p><b>Primary parameters</b> C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-inf</sub> [after log-transformation]</p> <p><b>Secondary parameters</b> t<sub>max</sub>, K<sub>cl</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></p>
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE/SAE/SUSAR profiles following administration of both test and reference formulations</li> <li>• Change in the clinical laboratory parameters [hematology and clinical chemistry] of screening determined by investigation at PSSA</li> <li>• Vital signs examination [Pulse, BP and temperature] and well-being assessment</li> <li>• Blood glucose examination will be done at 3.00, 7.00, 12.00 and 30.00 hrs. after IMP administration in both periods using in-house glucometer.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p><b>Statistical software:</b> Statistical analysis was performed on PK parameters of metformin using SAS, version 9.4.</p> <p><b>Descriptive statistics:</b> Following pharmacokinetic parameters of metformin were computed using plasma concentration values of metformin - C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, K<sub>cl</sub> and AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub>. Geometric mean, LSM ratio and intra-subject CV were calculated Ln-transformed data of primary target parameters of metformin, i.e.</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА



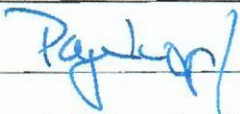
	<p><math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p><b>ANOVA:</b> Analysis of variance was applied to logarithmically transformed data of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> of metformin using SAS GLM procedure. The analysis of variance model included sequence; subjects within sequence, period and treatment as factors, employing 2.94% level of significance using the mean square error as the error term. Probability (<i>P</i>) values were derived from the Type III sums of squares. For all analyses, effects were considered to be statistically significant if the probability associated with "F" was less than 0.0294 for period, treatment and sequence.</p> <p><b>Confidence Interval [CI]:</b> Because of a two-stage study design an <math>\alpha</math>-adjustment of the significance level was done with the method of Pocock. For the calculation of the confidence intervals, <math>\alpha</math> was considered as 0.0294 instead of 0.05 for the interim and the final statistical analysis and therefore a 94.12% confidence interval were calculated instead of a 90% confidence interval using the ratio [Test/Reference] of the LS means of the log-transformed primary target parameters of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> of metformin.</p> <p><b>Acceptance criteria:</b> The 94.12% CI of the ratio [Test / Reference] of the geometric least square means of the primary target parameters of Log-transformed <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> of metformin had to be within 80-125% to establish bioequivalence, when rounded off to two decimals.</p> <p><b>Analysis of <math>t_{max}</math>:</b> Additionally, considering <math>t_{max}</math> as a discrete variable, which could have presented with many equal values occur preventing a meaningful analysis, therefore, <math>t_{max}</math> was evaluated using the non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon test.</p> <p><b>Re-estimation of sample size for stage II:</b> In the first stage, the data of all the evaluable subjects who complete the study as per protocol had to be analyzed for determination of bioequivalence using 94.12% confidence interval. If bioequivalence could be assessed at stage I (interim analysis) the study had to be stopped. If bioequivalence could not be assessed at stage 1 the decision of stopping the study or of continuation of the study with stage 2 had to be based on the sample size re-estimation considering the statistical procedures described in literature. However, the bioequivalence was achieved in the stage I, and hence, no stage II was needed.</p>																										
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>22 male subjects                  Average age: 27,67 years                  Average height: 168,59 cm                  Average weight: 62,8 kg                  Average BMI: 22,08                  Race: Indian                  Non-smokers, non-alcoholic</p>																										
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study</p> <p>Mean data [untransformed] of primary and secondary pharmacokinetic parameters [n=22] of metformin:</p> <table border="1" data-bbox="638 1713 1452 1960"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Metformin (mean <math>\pm</math> SD)</th> </tr> <tr> <th>Test (T)</th> <th>Reference (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (ng/mL)</td> <td>665.10727 <math>\pm</math> 108.02092</td> <td>606.55091 <math>\pm</math> 97.46121</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (ng.h/mL)</td> <td>7640.97659 <math>\pm</math> 1119.82716</td> <td>7963.01839 <math>\pm</math> 1079.32683</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (ng.h/mL)</td> <td>7717.38952 <math>\pm</math> 1128.81370</td> <td>8080.40961 <math>\pm</math> 1127.31697</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (h)</td> <td>6.77273 <math>\pm</math> 1.83048</td> <td>8.11364 <math>\pm</math> 1.99959</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (h)</td> <td>3.78181 <math>\pm</math> 0.40235</td> <td>3.97130 <math>\pm</math> 0.44799</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (h<sup>-1</sup>)</td> <td>0.18513 <math>\pm</math> 0.01838</td> <td>0.17626 <math>\pm</math> 0.01631</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}</math></td> <td>0.99010 <math>\pm</math> 0.00370</td> <td>0.98597 <math>\pm</math> 0.00673</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Metformin (mean $\pm$ SD)		Test (T)	Reference (R)	$C_{max}$ (ng/mL)	665.10727 $\pm$ 108.02092	606.55091 $\pm$ 97.46121	$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	7640.97659 $\pm$ 1119.82716	7963.01839 $\pm$ 1079.32683	$AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL)	7717.38952 $\pm$ 1128.81370	8080.40961 $\pm$ 1127.31697	$t_{max}$ (h)	6.77273 $\pm$ 1.83048	8.11364 $\pm$ 1.99959	$t_{1/2}$ (h)	3.78181 $\pm$ 0.40235	3.97130 $\pm$ 0.44799	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.18513 $\pm$ 0.01838	0.17626 $\pm$ 0.01631	$AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}$	0.99010 $\pm$ 0.00370	0.98597 $\pm$ 0.00673
Parameters	Metformin (mean $\pm$ SD)																										
	Test (T)	Reference (R)																									
$C_{max}$ (ng/mL)	665.10727 $\pm$ 108.02092	606.55091 $\pm$ 97.46121																									
$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	7640.97659 $\pm$ 1119.82716	7963.01839 $\pm$ 1079.32683																									
$AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL)	7717.38952 $\pm$ 1128.81370	8080.40961 $\pm$ 1127.31697																									
$t_{max}$ (h)	6.77273 $\pm$ 1.83048	8.11364 $\pm$ 1.99959																									
$t_{1/2}$ (h)	3.78181 $\pm$ 0.40235	3.97130 $\pm$ 0.44799																									
$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.18513 $\pm$ 0.01838	0.17626 $\pm$ 0.01631																									
$AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}$	0.99010 $\pm$ 0.00370	0.98597 $\pm$ 0.00673																									
<p>21. Safety results</p>	<p>A total of 14 AE symptoms were recorded by 4 subjects in the confinement period of the study. Similarly nine [9] abnormal values</p>																										

ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
 ВІРНА





22. Conclusion (summary)	<p>with clinical significance were noted for 6 subjects.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The study was performed in compliance with the protocol and the ICH-GCP guidelines.</li> <li>• As established from the results of the stage I of this study that 94.12% confidence intervals of the ratio [T/R] of the primary target parameters of <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-1}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math> [after log-transformation] of metformin were within the acceptance limits of 80-125%, when rounded off to two decimals: thus, denoting absence of significant difference in the rate and extent of absorption of the Test formulation to that of Reference formulation, following single-dose under fed condition, thereby demonstrating bioequivalence.</li> <li>• Therefore, in compliance with guidelines "CPMP/EWP/QWP/1401/98, REV. 1 CORR** COMITEE JANUARY 2010, laid down by the EMA", it is concluded that the "Test" formulation, i.e. Metformin hydrochloride extended release 500 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd. India and "Reference" formulation, i.e. GLUCOPHAGE® SR 500 mg prolonged release tablets (containing metformin hydrochloride 500 mg as a sustained release) of Merck Serono Ltd. Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex, TW 14 8NX, UK, are bioequivalent following single dose administration in fed condition.</li> <li>• As the bioequivalence is demonstrated in the stage I of the study, the second stage of the study was not necessary in compliance with the protocol and guidelines CPMP/EWP/QWP/1401/98, REV. 1. CORR** COMITEE JANUARY 2010.</li> <li>• No new safety information emerged during the study.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	<p style="text-align: center;"></p> <p>(signature) _____</p> <p style="text-align: center;">Anja Pagenkopf</p> <p>(full name) _____</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА



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)	СІОФОР® XR 500
2. Заявник	Берлін-Хемі АГ
3. Виробник	<i>Виробництво "in bulk":</i> Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія  <i>Виробництво "in bulk" та контроль серій:</i> БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина  <i>Пакування, контроль та випуск серій:</i> БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, навести обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з однократним прийомом двох препаратів, з двома послідовностями, в два періоди, подвійне перехресне дослідження для оцінки біоеквівалентності препарату метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 500 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 500 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 500 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк Сероно Лтд (Merck Serono Ltd), БедФронт Кросс, Станвел Роуд, Фелтхем, Мідлсекс (BedFront Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex), TW14 8NX, Великобританія (препарат порівняння), при прийомі після їжі здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі. Код дослідження: LSB-007-15.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I - дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.07.2015 по 24.06.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 24 учасники фактично: 22 учасники завершили участь відповідно до вимог протоколу
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна задача:</b> Оцінка наявності біоеквівалентності двох препаратів, а саме, метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії по 500 мг для перорального застосування, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 500 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 500 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк Сероно Лтд (Merck Serono Ltd), БедФронт Кросс, Станвел Роуд, Фелтхем, Мідлсекс (BedFront Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex), TW14 8NX, Великобританія (препарат порівняння), при прийомі після їжі здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі, з щонайменше семиденним періодом для

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМ'СКИНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>виведення раніше отриманого препарату, за показниками швидкості та об'єму абсорбції.</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки</b></p> <p>Моніторинг безпеки для учасників дослідження біоеквівалентності, оцінка за результатами клінічних біохімічних аналізів, лікарських обстежень та моніторингу НЯ/СНЯ.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з прийомом однією дозою, в два періоди, з прийомом двох препаратів, в дві послідовності, подвійне перехресне, в два етапи дослідження при прийомі препаратів після їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Здорові волонтери, що підтверджене нормальними результатами (можливі клінічно незначущі відхилення) лікарського обстеження, ЕКГ за 12 відведеннями, рентгенографії грудної клітки та клінічних лабораторних аналізів.</li> <li>• Стать: чоловіча.</li> <li>• Вік: 18 – 45 років.</li> <li>• ІМТ: 18,0 – 24,75 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Добровільно надана поінформована згода, документ, підписаний без примусу.</li> <li>• Не є курцями (не є курцями чи кинули курити принаймні 3 роки до включення в дослідження)</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 500 мг. Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ГЛЮКОФАЖ® SR 500 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 500 мг, пролонгованої дії). Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
15. Супутня терапія	Однчасне застосування інших лікарських препаратів, як правило, було не дозволене, через можливість впливу на фармакокінетичні характеристики досліджуваних препаратів. Менше з тим, в межах лікування небажаних явищ їхній прийом був дозволений, що слід було зареєструвати в картці небажаних явищ та повідомити біоаналітичний відділ.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка ефективності не входила в задачі дослідження, оскільки проводили дослідження біоеквівалентності:</p> <p><b>Первинні параметри</b> C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub> (розрахунок за логарифмічно трансформованими даними)</p> <p><b>Вторинні параметри</b> t<sub>max</sub>, K<sub>cl</sub>, AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub></p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профіль НЯ/СНЯ/підозрюваних неочікуваних серйозних небажаних реакцій після прийому досліджуваного препарату та препарату порівняння.</li> <li>• Зміна параметрів клінічних лабораторних аналізів (клінічний та біохімічний аналіз крові), в порівнянні з показниками на етапі скринінгу, визначення на етапі оцінки безпеки після дослідження.</li> <li>• Оцінка головних показників життєдіяльності організму (частота пульсу, артеріальний тиск та температура тіла) та самопочуття.</li> <li>• Оцінка вмісту глюкози в крові через 3,00; 7,00, 12,00 та 30,00 годин після прийому досліджуваного лікарського препарату, в обидва періоди, з використанням власного глюкометра.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Програмне забезпечення для статистичного аналізу</b></p> <p>Був проведений статистичний аналіз даних щодо ФК параметрів метформіну з використанням програмного забезпечення SAS, версія 9.4.</p> <p><b>Описова статистика:</b> були розраховані наступні фармакокінетичні параметри метформіну за показниками концентрації метформіну в плазмі крові: C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, K<sub>cl</sub> та AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-inf</sub>. Були розраховані геометричні середні значення, співвідношення найменших середніх квадратів та індивідуальний коефіцієнт варіації за логарифмічно трансформованими даними щодо первинних цільових параметрів метформіну, тобто, C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>.</p> <p><b>ANOVA:</b> аналіз варіації був проведений з використанням логарифмічно трансформованих даних щодо C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> метформіну за процедурою SAS GLM. До моделі аналізу варіації була включена послідовність прийому, пацієнти в послідовності, період та препарат, як фактори, застосований рівень вірогідності 2,94% та середньоквадратична помилка в якості терміну похибки. Значення ймовірності (P) були визначені за сумою квадратів типу III. При проведенні аналізу ефект класифікували, як статистично вірогідний, якщо ймовірність, асоційована з «F», становила менше 0,294 для періоду, препарату та послідовності.</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p><b>Довірчий інтервал (ДІ):</b> через двоетапний дизайн дослідження було проведено <math>\alpha</math>-коригування рівня вірогідності за методом Покока. Для розрахунку довірчого інтервалу значення <math>\alpha</math> враховували, як 0,0294, а не 0,05, при проведенні проміжного та фінального статистичного аналізу, отже, був розрахований 94,12% довірчий інтервал замість 90% довірчого інтервалу, з використанням співвідношення (досліджуваний препарат / препарат порівняння) середніх найменших квадратів логарифмічно трансформованих даних щодо первинних цільових параметрів метформіну, тобто, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p><b>Критерій прийнятності:</b> значення 94,12% співвідношення (досліджуваний препарат / препарат порівняння) геометричних середніх найменших квадратів логарифмічно трансформованих даних щодо первинних цільових параметрів метформіну, тобто, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> повинні впадати в діапазон 80 – 125% для підтвердження біоеквівалентності, значення були округлені до двох десятинних знаків після коми.</p> <p><b>Аналіз значень <math>t_{max}</math>:</b> на додаток, враховуючи, що <math>t_{max}</math> є дискретною змінною, яка може бути відображена багатьма однаковими значеннями, що перешкоджає значущому аналізу, значення <math>t_{max}</math> оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона.</p> <p><b>Повторна оцінка об'єму вибірки для етапу II:</b> на першому етапі дані усіх пацієнтів, що були прийнятними для аналізу, які завершили участь відповідно до вимог протоколу, були проаналізовані для оцінки біоеквівалентності з урахуванням 94,12% довірчого інтервалу. Якщо біоеквівалентність була підтверджена на етапі I (проміжний аналіз), подальше проведення дослідження повинно було бути припинено. Якщо біоеквівалентність не була підтверджена на етапі I, рішення щодо припинення чи подальшого проведення дослідження, етапу 2, слід було схвалювати з урахуванням повторної оцінки об'єму вибірки, із застосуванням процедур статистичного аналізу, описаних в літературних джерелах. Менше з тим, біоеквівалентність була підтверджена на етапі I, отже, потреба проведення етапу II була відсутня.</p>																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>22 учасники чоловічої статі Середній вік: 27,67 років Середній зріст: 168,59 см Середня маса тіла: 62,8 кг Середній ІМТ: 22,08 Расова приналежність: індуси Не є курцями, не вживають алкоголь</p>																										
20. Результати ефективності	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювали, оскільки задачею дослідження була оцінка біоеквівалентності.</p> <p>Середні значення (не трансформовані) первинних та вторинних фармакокінетичних параметрів (n = 22) метформіну:</p> <table border="1" data-bbox="518 1332 1484 1619"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Метформін (середнє <math>\pm</math> стандартна похибка)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат (Т)</th> <th>Препарат порівняння (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>665,10727 <math>\pm</math> 108,02092</td> <td>606,55091 <math>\pm</math> 97,46121</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td>7640,97659 <math>\pm</math> 1119,82716</td> <td>7963,01839 <math>\pm</math> 1079,32683</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*год./мл)</td> <td>7717,38952 <math>\pm</math> 1128,81370</td> <td>8080,40961 <math>\pm</math> 1127,37697</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (год.)</td> <td>6,77273 <math>\pm</math> 1,83048</td> <td>8,11364 <math>\pm</math> 1,99959</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>3,78181 <math>\pm</math> 0,40235</td> <td>3,97130 <math>\pm</math> 0,44799</td> </tr> <tr> <td><math>K_{cl}</math> (год.<sup>-1</sup>)</td> <td>0,18513 <math>\pm</math> 0,01838</td> <td>0,17626 <math>\pm</math> 0,01631</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}</math></td> <td>0,99010 <math>\pm</math> 0,00370</td> <td>0,98597 <math>\pm</math> 0,00673</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Метформін (середнє $\pm$ стандартна похибка)		Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	$C_{max}$ (нг/мл)	665,10727 $\pm$ 108,02092	606,55091 $\pm$ 97,46121	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	7640,97659 $\pm$ 1119,82716	7963,01839 $\pm$ 1079,32683	$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	7717,38952 $\pm$ 1128,81370	8080,40961 $\pm$ 1127,37697	$t_{max}$ (год.)	6,77273 $\pm$ 1,83048	8,11364 $\pm$ 1,99959	$t_{1/2}$ (год.)	3,78181 $\pm$ 0,40235	3,97130 $\pm$ 0,44799	$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,18513 $\pm$ 0,01838	0,17626 $\pm$ 0,01631	$AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}$	0,99010 $\pm$ 0,00370	0,98597 $\pm$ 0,00673
Параметри	Метформін (середнє $\pm$ стандартна похибка)																										
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)																									
$C_{max}$ (нг/мл)	665,10727 $\pm$ 108,02092	606,55091 $\pm$ 97,46121																									
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	7640,97659 $\pm$ 1119,82716	7963,01839 $\pm$ 1079,32683																									
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	7717,38952 $\pm$ 1128,81370	8080,40961 $\pm$ 1127,37697																									
$t_{max}$ (год.)	6,77273 $\pm$ 1,83048	8,11364 $\pm$ 1,99959																									
$t_{1/2}$ (год.)	3,78181 $\pm$ 0,40235	3,97130 $\pm$ 0,44799																									
$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,18513 $\pm$ 0,01838	0,17626 $\pm$ 0,01631																									
$AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}$	0,99010 $\pm$ 0,00370	0,98597 $\pm$ 0,00673																									
21. Результати безпеки	<p>В цілому, 14 симптомів НЯ були зареєстровані у чотирьох учасників в період перебування в клініці в період дослідження. Клінічно значущі аномальні результати аналізів були відмічені у шістьох учасників.</p>																										
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження було проведене відповідно до вимог протоколу та настанов ІСН-ГСР (Міжнародної конференції з гармонізації вимог до належної клінічної практики).</li> <li>Як було встановлено за результатами етапу I цього дослідження, 94,12% довірчі інтервали співвідношення (Т / R) первинних цільових параметрів метформіну, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> (логарифмічно трансформовані дані), відповідали межах прийнятності діапазону 80 – 125%, після округлення до другого десятинного знака після коми, що означає відсутність вірогідної різниці швидкості та об'єму абсорбції досліджуваного препарату та препарату дослідження, при одноразовому прийомі після їжі, що свідчить про їхню біоеквівалентність.</li> <li>Отже, згідно з вимогами настанови «СРМР/ЕWР/QWР/1401/98, РЕД.1, ВИПРАВЛЕНЕ**</li> </ul>																										

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>КОМІТЕТУ, від січня 2010, схваленої ЕМА» (Європейська агенція з контролю лікарських засобів), зроблено висновок, що досліджуваний препарат, а саме, метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 500 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія та препарат порівняння, а саме, ГЛЮКОФАЖ® SR 500 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 500 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк Сероно Лтд (Merck Serono Ltd), БедФронт Кросс, Станвел Роуд, Фелтхем, Мідлсекс (BedFront Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex), TW14 8NX, Великобританія, є біоеквівалентними при одноразовому прийомі після їжі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оскільки біоеквівалентність була продемонстрована за результатами I етапу дослідження, необхідність проведення другого етапу дослідження була відсутня, згідно з вимогами протоколу та настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98, РЕД.1, ВИПРАВЛЕНЕ**, КОМІТЕТУ, від січня 2010.</li> <li>• За результатами дослідження нова інформація з безпеки виявлена не була.</li> </ul>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення) \_\_\_\_\_

(підпис) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (Аня Пагенкопф)

\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

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

(кругла печатка компанії БЕРЛІН-ХЕМІ АГ МЕНАРІНІ)

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ**

