

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 <sup>®</sup> XR 1000
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так <u>х</u> ні 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 Авдеєнко Т. Л.  
(П. І. Б.)



(підпис)

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



24.10.22

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

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SIOFOR® XR 1000
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 1000 mg – generic product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An open-label, randomized, single-dose, two-treatment, two- sequence, two-way crossover bioequivalence study of Metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India [Test] with GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets [containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release] manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-63293, Germany [Reference], with at least 07 days washout period between each administration, in healthy, adult, male, human subjects under fasting condition.  Study code: LSB-007-13
6. Phase of clinical trial	Phase I – bioequivalence study
7. Period of clinical trial	from 08.05.2013 till 17.05.2013
8. Countries, where clinical trial has been conducted	India
9. Number of trial subjects	planned: 36 subjects actual: 33 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. metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India [Test] and GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets [containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release] manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, 0-63293, Germany [Reference], following single-dose

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА



	<p>administration of one oral tablet each of test and reference formulation in healthy, adult, male, human subjects under fasting condition with a washout period of at least 07 days between each administration by means of rate and extent 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 <i>AE/SAE</i> monitoring.</p>
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, single-dose, two-treatment, two-sequence, two-way crossover design with a washout period of at least 07 days, bioequivalence study, in healthy adult, male human subjects under fasting condition.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex: male.</li> <li>• Age: 18-45 years.</li> <li>• Healthy, as justified by normal or clinically insignificant findings in clinical and laboratory investigations.</li> <li>• BMI: 18.0-25.0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Informed consent given voluntarily in written form.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Metformin hydrochloride extended release 1000 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 1000 mg (Metformin hydrochloride prolonged release tablets 1000 mg) Oral administration of one tablet with 240 mL of 20% glucose solution
15. Concomitant therapy	Concomitant medication was not allowed in general as it may influence the pharmacokinetic profile of the study drug. However, subject no. S-14, S-28 and S-17 had suffered from adverse events, for which, concomitant medications were used. Subject no. S-28 was withdrawn from the study on account of AE. This was documented in the adverse event recording form and respective follow-up sheets, specifying the name, route, dosage and specific indication and in withdrawal dropout form.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study:</p> <p><b>Primary parameters</b> Log-transformed <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math></p> <p><b>Secondary parameters</b> <math>t_{max}</math>, <math>K_{el}</math> and <math>t_{1/2}</math></p>
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical investigations will be performed at the time of screening and post-study safety evaluation.</li> <li>• Vital examination and well-being assessment will be performed at the time of admission, discharge, throughout the study conduct during scheduled vital time points and post-study safety assessment.</li> <li>• Blood glucose examination will be done at 3.00, 7.00, 12.00 and 30.00 hours after IMP administration in both periods using in-house glucometer.</li> <li>• <i>AE/SAE/SUSAR</i> profiles of both test and reference formulations will be recorded during the conduct of the study.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p><b>Statistical software:</b> Statistical analysis was done using SAS, version 9.2.</p> <p>Log-transformed data was used for Analysis of Variance [ANOVA] for <math>AUC_{0-t}</math> and <math>C_{max}</math>. The primary pharmacokinetic parameters after logarithmic transformation were subjected to an analysis of variance [ANOVA] using the SAS GLM procedure. ANOVA was applied on the log-transformed values of all the primary target parameters for variation due to TREATMENT, PERIOD, SEQUENCE and</p>

ПРЕДСІДНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСЬКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНО




	<p>SUBJECT within SEQUENCE as fixed effects. Using the ESTIMATE statement of the GLM procedure, contrasts were constructed between the test and the reference treatments to obtain the P-value, the estimated mean difference, and the 90% CI for the log-scale test-reference difference. The anti-logs of the estimated mean difference and the 90% CI constitute the ratio of geometric means and the 90% CI for the true test-reference ratio. Probability [P] 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 0.05 for all the effects. The 90% confidence interval of the ratio of geometric means of test/reference for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> of Metformin was calculated using Ln-transformed data of C<sub>max</sub>, and AUC<sub>0-t</sub> of metformin.</p> <p>As t<sub>max</sub> was discrete variable it was evaluated using non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.</p> <p><b>Confidence Interval [CI]:</b> The 90% confidence interval of the ratio of the geometric means of test/reference for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> of metformin was calculated using Ln-transformed data of C<sub>max</sub>, and AUC<sub>0-t</sub> of metformin.</p> <p><b>Bioequivalence criteria [Metformin]:</b>                  LnC<sub>max</sub> : 80 -125%                  LnAUC<sub>0-t</sub> : 80 -125%</p>																							
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>36 enrolled male subjects                  Average age: 30,42 years                  Average height: 168,14 cm                  Average weight: 65,38 kg                  Average BMI: 23,10 kg/m<sup>2</sup></p>																							
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study</p> <p>Summary of PK parameters [metformin] [N=33] – Untransformed data:</p> <table border="1" data-bbox="646 1310 1436 1568"> <caption>Table 1: Summary of PK parameters [metformin] [N=33] – Untransformed data</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Metformin[mean ± SD]</th> </tr> <tr> <th>Test [T]</th> <th>Reference [R]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub>[ng/mL]</td> <td>1166.45 ± 270.160</td> <td>1127.52 ± 174.260</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub>[ng.h/mL]</td> <td>8172.803 ± 2256.130</td> <td>7348.755 ± 1370.364</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub>[ng.h/mL]</td> <td>8590.427 ± 2356.415</td> <td>7709.071 ± 1409.148</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub>[h]</td> <td>4.00 ± 0.612</td> <td>3.97 ± 0.808</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub>[h]</td> <td>4.191 ± 1.402</td> <td>4.023 ± 1.342</td> </tr> <tr> <td>K<sub>e</sub>[h<sup>-1</sup>]</td> <td>0.1823 ± 0.0530</td> <td>0.1890 ± 0.0538</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Metformin[mean ± SD]		Test [T]	Reference [R]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	1166.45 ± 270.160	1127.52 ± 174.260	AUC <sub>0-t</sub> [ng.h/mL]	8172.803 ± 2256.130	7348.755 ± 1370.364	AUC <sub>0-inf</sub> [ng.h/mL]	8590.427 ± 2356.415	7709.071 ± 1409.148	t <sub>max</sub> [h]	4.00 ± 0.612	3.97 ± 0.808	t <sub>1/2</sub> [h]	4.191 ± 1.402	4.023 ± 1.342	K <sub>e</sub> [h <sup>-1</sup> ]	0.1823 ± 0.0530	0.1890 ± 0.0538
Parameters	Metformin[mean ± SD]																							
	Test [T]	Reference [R]																						
C <sub>max</sub> [ng/mL]	1166.45 ± 270.160	1127.52 ± 174.260																						
AUC <sub>0-t</sub> [ng.h/mL]	8172.803 ± 2256.130	7348.755 ± 1370.364																						
AUC <sub>0-inf</sub> [ng.h/mL]	8590.427 ± 2356.415	7709.071 ± 1409.148																						
t <sub>max</sub> [h]	4.00 ± 0.612	3.97 ± 0.808																						
t <sub>1/2</sub> [h]	4.191 ± 1.402	4.023 ± 1.342																						
K <sub>e</sub> [h <sup>-1</sup> ]	0.1823 ± 0.0530	0.1890 ± 0.0538																						
<p>21. Safety results</p>	<p>Ten [n= 10] adverse events were documented during the entire study including post-study safety assessment. As stated earlier, five [n=5] AEs were recorded during the confinement period and five [n=5] AEs noted as clinically relevant abnormal laboratory values of PSSA. The AEs[n=5] in the clinical conduct were managed appropriately and had resolved completely without any sequel. In case of adverse events noted in post study safety assessment, outcome of all five [n=5] adverse events could not be elicited, as the subjects could not be contacted after repeated efforts..</p>																							
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The study was performed according to the protocol and the ICH-GCP guidelines.</li> <li>As per the regulations of CPMP/EWP/QWP/1401/98, REV. 1, CORR** COMMITTEE JANUARY 2010 guidelines laid down by the EMA], " the 90% CI for log-transformed C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub>, for metformin were within the acceptance limits of 80-125%.</li> </ul>																							

ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
 ВІРНА



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hence, it can be concluded that the "Test" formulation, i.e. Metformin Hydrochloride extended release 1000 mg tablets [each tablet contains metformin 1000 mg] manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd, India is bioequivalent with the reference formulation i.e. GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets [containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release] manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-63293, Germany in terms of the primary target parameters of <math>C_{max}</math>, and <math>AUC_{0-t}</math> following single dose administration in fasting condition.</li> <li>• No new safety related finding could be elicited, as all the drug-related adverse events were in concurrence with the available published literature.</li> <li>• The statistical comparison of the AE between test and reference drug could not be elicited, and this was not the objective of this 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**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІОФОР® XR 1000
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, кодований 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 1000 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина (препарат порівняння), при прийомі зі щонайменше семиденним періодом виведення після прийому кожного з препаратів, здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі натще. Код дослідження: LSB-007-13.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I - дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.05.2013 по 17.05.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 36 учасників фактично: 33 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 1000 мг для перорального застосування, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина (препарат порівняння), при одноразовому прийомі по одній таблетці для перорального застосування, натще, здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі, з щонайменше семиденним періодом для виведення раніше отриманого препарату, за показниками швидкості та об'єму абсорбції.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ  
ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В.



	<p><b>Вторинні кінцеві точки</b> 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, з прийомом натще двох препаратів, двома послідовностями, подвійне перехресне дослідження з щонайменше семиденним періодом для виведення раніше отриманого препарату, дорослими волонтерами чоловічої статі
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стать: чоловіча.</li> <li>• Вік: 18 – 45 років.</li> <li>• Здорові волонтери, що підтверджене нормальними результатами (можливі клінічно незначущі відхилення) клінічного та лабораторного обстеження.</li> <li>• ІМТ: 18,0 – 25,0 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Добровільно надана поінформована згода, документ, підписаний без примусу.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг. Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії). Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
15. Супутня терапія	Одночасне застосування інших лікарських препаратів, як правило, було не дозволене, через можливість впливу на фармакокінетичні характеристики досліджуваних препаратів. Менше з тим, у учасників, зареєстрованих під номерами S-14, S-28 та S-17 виникли небажані явища в зв'язку з якими вони отримували інші лікарські препарати. Учасник S-28 був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ. Це було зареєстровано в картці небажаних явищ та журналі наступного спостереження, із зазначенням назви, способу застосування, дози та показань до застосування; ця інформація наведена також і в картці відсторонення від подальшої участі в дослідженні.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності не входила в задачі дослідження, оскільки проводили дослідження біоеквівалентності: <b>Первинні параметри</b> Логарифмічно трансформовані значення $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ <b>Вторинні параметри</b> $t_{max}$ , $K_{cl}$ та $t_{1/2}$
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічні обстеження будуть проведені на етапі скринінгу та оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку головних показників життєдіяльності організму та самопочуття здійснюватимуть на етапі включення в дослідження, при виписці, в період участі в дослідженні, в заплановані часові точки та при проведенні оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку вмісту глюкози в крові здійснюватимуть через 3,00; 7,00, 12,00 та 30,00 годин після прийому досліджуваного лікарського препарату, в обидва періоди, з використанням власного глюкометра.</li> <li>• Профіль НЯ/СНЯ/підозрюваних неочікуваних серйозних небажаних реакцій після прийому досліджуваного препарату та препарату порівняння реєструватимуть в період участі в дослідженні.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<b>Програмне забезпечення для статистичного аналізу</b> Статистичний аналіз був проведений з використанням програмного забезпечення SAS, версія 9.2. Аналіз варіації (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих даних щодо $AUC_{0-t}$ та $C_{max}$ . Аналіз варіації (ANOVA) даних за первинними фармакокінетичними параметрами, з використанням логарифмічно трансформованих значень, був проведений за процедурою SAS GLM. Аналіз варіації (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень за усіма первинними цільовими параметрами, для оцінки варіації, з урахуванням ПРЕПАРАТУ, ПЕРІОДУ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПАЦІЄНТА в кожній з ПОСЛІДОВНОСТЕЙ, в якості фіксованих ефектів. З використанням оператора ESTIMATE процедури GLM була розрахована різниця при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, для визначення Р-рівня, розрахункової середньої різниці та 90% ДІ логарифмічно трансформованих значень різниці при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння. Значення, після зворотної трансформації, середньої різниці та 90% ДІ, були використані для розрахунку співвідношення геометричних

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>середніх та 90% ДІ істинного співвідношення при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння.</p> <p>Значення ймовірності (<math>P</math>) були визначені за сумою квадратів типу III. При проведенні аналізу ефекти класифікували, як статистично вірогідні, якщо ймовірність, асоційована з «F», становила менше 0,05 для кожного з ефектів. 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну був розрахований з використанням логарифмічно трансформованих значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну.</p> <p>Оскільки <math>t_{max}</math> є дискретною змінною, відповідну оцінку здійснювали з використанням непараметричного критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона.</p> <p><b>Довірчий інтервал (ДІ):</b> значення 90% довірчого інтервалу співвідношення геометричних середніх значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну при прийомі досліджуваного препарату / препарату порівняння було розраховане з використанням логарифмічно трансформованих значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну.</p> <p><b>Критерії біоеквівалентності (метформін):</b>  <math>LnC_{max}</math> : 80 – 125%  <math>LnAUC_{0-t}</math> : 80 – 125%</p>																							
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Включено 36 учасників чоловічої статі</p> <p>Середній вік: 30,42 років</p> <p>Середній зріст: 168,14 см</p> <p>Середня маса тіла: 65,38 кг</p> <p>Середній ІМТ: 23,10 кг/м<sup>2</sup></p>																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювали, оскільки задачею дослідження була оцінка біоеквівалентності.</p> <p>Резюме ФК параметрів (метформін) (n = 33) - не трансформовані значення:</p> <p><b>Таблиця 1:</b> резюме ФК параметрів (метформін) (n = 33) - не трансформовані значення</p> <table border="1" data-bbox="518 974 1476 1288"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Метформін (середнє ± 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>1166,45 ± 270160,02092</td> <td>1127,52 ± 174,260</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td>8172,803 ± 2256,130</td> <td>7348,755 ± 1370,364</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*год./мл)</td> <td>8590,427 ± 2356,415</td> <td>7709,071 ± 1409,148</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (год.)</td> <td>4,00 ± 0,612</td> <td>3,97 ± 0,808</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>4,191 ± 1,402</td> <td>4,023 ± 1,342</td> </tr> <tr> <td><math>K_{cl}</math> (год.<sup>-1</sup>)</td> <td>0,1823 ± 0,0530</td> <td>0,1890 ± 0,0538</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)		Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	$C_{max}$ (нг/мл)	1166,45 ± 270160,02092	1127,52 ± 174,260	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	8172,803 ± 2256,130	7348,755 ± 1370,364	$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	8590,427 ± 2356,415	7709,071 ± 1409,148	$t_{max}$ (год.)	4,00 ± 0,612	3,97 ± 0,808	$t_{1/2}$ (год.)	4,191 ± 1,402	4,023 ± 1,342	$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,1823 ± 0,0530	0,1890 ± 0,0538
Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)																							
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)																						
$C_{max}$ (нг/мл)	1166,45 ± 270160,02092	1127,52 ± 174,260																						
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	8172,803 ± 2256,130	7348,755 ± 1370,364																						
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	8590,427 ± 2356,415	7709,071 ± 1409,148																						
$t_{max}$ (год.)	4,00 ± 0,612	3,97 ± 0,808																						
$t_{1/2}$ (год.)	4,191 ± 1,402	4,023 ± 1,342																						
$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,1823 ± 0,0530	0,1890 ± 0,0538																						
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Десять (n = 10) небажаних явищ було зареєстровано за весь період дослідження, включно з етапом оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні. Як було зазначено раніше, п'ять (n = 5) НЯ були зареєстровані в період перебування учасників в клініці, та п'ять (n = 5) НЯ були зареєстровані, як клінічно значущі аномальні результати лабораторних аналізів на етапі оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні. В зв'язку з НЯ (n = 5) в період участі в клінічному дослідженні було надане належне лікування, вони минули без наслідків. Щодо небажаних явищ, виявлених за результатами оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні, інформація щодо наслідків усіх п'ятох (n = 5) небажаних явищ отримана не була, оскільки встановити контакт з учасниками, попри багаторазові намагання, не вдалось.</p>																							
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження було проведене відповідно до вимог протоколу та настанов ICH-GCP (Міжнародної конференції з гармонізації вимог до належної клінічної практики).</li> <li>• Згідно з вимогами настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98, РЕД.1, ВИПРАВЛЕНЕ**</li> </ul> <p>КОМІТЕТУ, від січня 2010, схваленої ЕМА (Європейська агенція з контролю лікарських засобів), 90% ДІ логарифмічно трансформованих значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну відповідає межах діапазону прийнятності, 80 – 125%. Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат, а саме, метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг (кожна таблетка містить 1000 мг метформіну гідрохлориду), виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія, є біоеквівалентним препарату порівняння, а саме, ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штраسه 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина,</p>																							

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>за первинними цільовими параметрами, <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, при одноразовому прийомі натще.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Нова інформація з безпеки виявлена не була, оскільки пов'язані з лікарськими препаратами небажані явища відповідали описаним в опублікованих літературних джерелах.</li><li>• Статистичне порівняння НЯ, що виникли при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, проведене не було, і такий аналіз не входив в задачі цього дослідження.</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



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 №2**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SIOFOR® XR 1000
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 1000 mg – generic product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An open-label, randomized, single-dose, two-treatment, two-sequence, two-way crossover bioequivalence study of Metformin hydrochloride extended release 1000 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) manufactured of Merck KGaG, Frankfurter Straße 250, Darmstadt, D-63293, Germany (Reference), with at least 07 days washout period between each administration, in healthy, adult, male, human subjects under fed conditions.  Study code: LSB-009-13
6. Phase of clinical trial	Phase I – bioequivalence study
7. Period of clinical trial	from 23.05.2013 till 01.06.2013
8. Countries, where clinical trial has been conducted	India
9. Number of trial subjects	planned: 36 subjects actual: 32 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. metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India [Test] and GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets [containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release] manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-63293, Germany [Reference] following single-dose

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА



	<p>administration of one oral tablet each of test and reference formulation in healthy, adult, male, human subjects under fed condition with a washout period of at least 07 days between each administration 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 design with a washout period of at least 07 days, bioequivalence study, in healthy adult, male human subjects under fed condition.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex: male.</li> <li>• Age: 18-45 years.</li> <li>• Healthy. as justified by normal or clinically insignificant findings in clinical and laboratory investigations.</li> <li>• BMI: 18.0-25.00 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Informed consent given voluntarily in written form.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Metformin hydrochloride extended release 1000 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 1000 mg (Metformin hydrochloride prolonged release tablets 1000 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>Primay parameters</b> Log-transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math></p> <p><b>Secondary parameters</b> <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>K_{cl}</math> and <math>t_{1/2}</math></p>
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical investigations will be performed at the time of screening and post-study safety evaluation.</li> <li>• Vital examination and well-being assessment will be performed at the time of admission, discharge, throughout the study conduct during scheduled vital time points and post-study safety assessment.</li> <li>• Blood glucose examination will be done at 3.00, 7.00, 12.00 and 30.00 hours after IMP administration in both periods using in-house glucometer.</li> <li>• AE/SAE/SUSAR profiles of both test and reference formulations will be recorded during the conduct of the study</li> </ul>
18. Statistical methods	<p><b>Statistical software:</b> Statistical analysis was done using SAS, version 9.2.</p> <p><b>Descriptive statistics:</b> Following pharmacokinetic parameters of metformin were computed using plasma concentration values of metformin - <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{cl}</math> and <math>AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}</math>. Geometric mean, LSM ratio and intra-subject CV were calculated Ln-transformed data of primary target parameters of metformin, i.e. <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p><b>ANOVA:</b> The primary pharmacokinetic parameters of metformin after logarithmic transformation were subjected to an analysis of variance [ANOVA] using the SAS GLM procedure.</p> <p>ANOVA was applied on the log-transformed values of all the</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА




	<p>primary target parameters for variation due to treatment, period, sequence and subject within sequence as fixed effects. Using the ESTIMATE statement of the GLM procedure, contrasts are constructed between the test and the reference treatments to obtain the P-value, the estimated mean difference, and the 90% CI for the log-scale test-reference difference. The anti-logs of the estimated mean difference and the 90% CI constitute the ratio of geometric means and the 90% CI for the true test-reference ratio.</p> <p>Probability <math>[P]</math> 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 0.05 for all effects. As <math>t_{max}</math> was discrete variable it was evaluated using non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.</p> <p><b>Confidence Interval [CI]:</b> The 90% confidence interval of the ratio of the geometric means of test/reference for <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> of metformin was calculated using Ln-transformed data of <math>C_{max}</math>, and <math>AUC_{0-t}</math> of metformin.</p> <p><b>Bioequivalence criteria [Metformin]:</b>  <math>LnC_{max}</math> : 80 -125%  <math>LnAUC_{0-t}</math> : 80 -125%</p>																							
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>36 enrolled male subjects  Average age: 28,889 years  Average height: 168,936 cm  Average weight: 65,972 kg  Average BMI: 22,102 kg/m<sup>2</sup></p>																							
20. Efficacy results	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study</p> <p>Summary of PK parameters [metformin] [N=32] – Untransformed data:</p> <table border="1" data-bbox="643 1167 1431 1384"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Metformin [mean ± 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>920.98 ± 220.740</td> <td>931.17 ± 210.246</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math>[ng.h/mL]</td> <td>11960.855 ± 3490.292</td> <td>12073.773 ± 2884.962</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math>[ng.h/mL]</td> <td>12487.871 ± 3411.868</td> <td>12637.485 ± 2842.066</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math>[h]</td> <td>6.67 ± 2.143</td> <td>7.13 ± 1.988</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math>[h]</td> <td>4.457 ± 0.899</td> <td>4.552 ± 0.878</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math>[h<sup>-1</sup>]</td> <td>0.1623 ± 0.0370</td> <td>0.1574 ± 0.0284</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Metformin [mean ± SD]		Test [T]	Reference [R]	$C_{max}$ [ng/mL]	920.98 ± 220.740	931.17 ± 210.246	$AUC_{0-t}$ [ng.h/mL]	11960.855 ± 3490.292	12073.773 ± 2884.962	$AUC_{0-inf}$ [ng.h/mL]	12487.871 ± 3411.868	12637.485 ± 2842.066	$t_{max}$ [h]	6.67 ± 2.143	7.13 ± 1.988	$t_{1/2}$ [h]	4.457 ± 0.899	4.552 ± 0.878	$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0.1623 ± 0.0370	0.1574 ± 0.0284
Parameters	Metformin [mean ± SD]																							
	Test [T]	Reference [R]																						
$C_{max}$ [ng/mL]	920.98 ± 220.740	931.17 ± 210.246																						
$AUC_{0-t}$ [ng.h/mL]	11960.855 ± 3490.292	12073.773 ± 2884.962																						
$AUC_{0-inf}$ [ng.h/mL]	12487.871 ± 3411.868	12637.485 ± 2842.066																						
$t_{max}$ [h]	6.67 ± 2.143	7.13 ± 1.988																						
$t_{1/2}$ [h]	4.457 ± 0.899	4.552 ± 0.878																						
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0.1623 ± 0.0370	0.1574 ± 0.0284																						
21. Safety results	<p>One [n=1] AE was recorded during the clinical conduct of the study. Three [n=3] more AEs were documented considering abnormal clinical laboratory values of post-study safety assessment with clinical significance.</p>																							
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> <li>The study was performed according to the protocol and the ICH-GCP guidelines.</li> <li>As per the regulations of CPMP/EWP/QWP/1401/98, REV. 1, CORR** COMMITTEE JANUARY 2010 guidelines laid down by the EMA], "the 90% CI for log-transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for metformin were within the acceptance limits of 80-125%.</li> <li>Hence, it can be concluded that the "Test" formulation, i.e. Metformin Hydrochloride extended release 1000 mg tablets [each tablet contains metformin 1000 mg] manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd, India is bioequivalent with the reference formulation i.e. GLUCOPHAGE<sup>®</sup> SR 1000 mg prolonged release tablets [containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release] manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-63293, Germany in terms of the primary target parameters of <math>C_{max}</math>, and <math>AUC_{0-t}</math> following single dose administration in fed condition.</li> <li>The non-parametric analysis done on the <math>t_{max}</math> parameter by Mann-Whitney Wilcoxon test concluded no statistical significance between</li> </ul>																							

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНА



	<p>treatments as, the <i>P</i> value obtained was 0.5217.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No new safety related finding could be elicited, as all the drug-related adverse events were in concurrence with the available published literature.</li><li>• The statistical comparison of the AE between test and reference drug could not be elicited, as there was only one AE noted in the confinement period, which has definite relationship with the study drug. This AE occurred after consumption of the Reference formulation. As such statistical comparison was not the objective of this 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 № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІОФОР® XR 1000
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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з однократним прийомом двох препаратів, з двома послідовностями, подвійне перехресне дослідження для оцінки біоеквівалентності препарату метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина, (препарат порівняння), з щонайменше семиденним періодом виведення раніше отриманого препарату, при прийомі після їжі здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі.  Код дослідження: LSB-009-13.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I - дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 23.05.2013 по 01.06.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 36 учасників фактично: 32 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 1000 мг для перорального застосування, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина (препарат порівняння), при одноразовому прийомі по одній таблетці для перорального застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння, після їжі здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі, з щонайменше семиденним періодом для виведення раніше отриманого препарату, за показниками швидкості та об'єму

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>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 дослідження біоеквівалентності, з щонайменше семиденним періодом для виведення раніше отриманого препарату, при прийомі після їжі здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стать: чоловіча.</li> <li>• Вік: 18 – 45 років.</li> <li>• Здорові волонтери, що підтверджене нормальними результатами (можливі клінічно незначущі відхилення) клінічного та лабораторного обстеження.</li> <li>• ІМТ: 18,0 – 25,00 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Добровільно надана поінформована згода, документ, підписаний без примусу.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг. Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії). Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
15. Супутня терапія	Одночасне застосування інших лікарських препаратів, як правило, було не дозволене, через можливість впливу на фармакокінетичні характеристики досліджуваних препаратів. Менше з тим, при необхідності, 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> Логарифмічно трансформовані значення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math></p> <p><b>Вторинні параметри</b> <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>K_{cl}</math> та <math>t_{1/2}</math></p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічні обстеження будуть проведені на етапі скринінгу та оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку головних показників життєдіяльності організму та самопочуття здійснюватимуть на етапі включення в дослідження, при виписці, в період участі в дослідженні, в заплановані часові точки та при проведенні оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку вмісту глюкози в крові здійснюватимуть через 3,00; 7,00, 12,00 та 30,00 годин після прийому досліджуваного лікарського препарату, в обидва періоди, з використанням власного глюкометра.</li> <li>• Профіль НЯ/СНЯ/підозрюваних неочікуваних серйозних небажаних реакцій після прийому досліджуваного препарату та препарату порівняння реєструватимуть в період участі в дослідженні.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Програмне забезпечення для статистичного аналізу</b></p> <p>Статистичний аналіз був проведений з використанням програмного забезпечення SAS, версія 9.2.</p> <p><b>Описова статистика:</b> були розраховані наступні фармакокінетичні параметри метформіну за показниками концентрації метформіну в плазмі крові: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{cl}</math> та <math>AUC_{0-t} / AUC_{0-inf}</math>. Були розраховані геометричні середні значення, співвідношення найменших середніх квадратів та індивідуальний коефіцієнт варіації за логарифмічно трансформованими даними щодо первинних цільових параметрів метформіну, тобто, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>. Аналіз варіації (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень усіх первинних цільових параметрів, для оцінки варіації, з урахуванням препарату, періоду, послідовності та пацієнта в кожній з послідовностей, в якості фіксованих ефектів. З використанням оператора ESTIMATE процедури GLM була розрахована різниця при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, для визначення Р-рівня, розрахункової середньої різниці та 90% ДІ логарифмічно трансформованих значень різниці при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння. Значення, після зворотної трансформації, середньої різниці та 90% ДІ, були використані для розрахунку співвідношення геометричних середніх та 90% ДІ істинного співвідношення при прийомі</p>



	<p>досліджуваного препарату та препарату порівняння. Значення ймовірності (<math>P</math>) були визначені за сумою квадратів типу III. При проведенні аналізу ефекти класифікували, як статистично вірогідні, якщо ймовірність, асоційована з «F», становила менше 0,05 для кожного з ефектів. Оскільки <math>t_{max}</math> є дискретною змінною, відповідну оцінку здійснювали з використанням непараметричного критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона. <b>Довірчий інтервал (ДІ):</b> значення 90% довірчого інтервалу співвідношення геометричних середніх значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну при прийомі досліджуваного препарату / препарату порівняння було розраховане з використанням логарифмічно трансформованих значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну. <b>Критерії біоеквівалентності (метформін):</b> <math>LnC_{max}</math> : 80 – 125% <math>LnAUC_{0-t}</math> : 80 – 125%</p>																							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>36 учасників чоловічої статі Середній вік: 29,889 років Середній зріст: 168,936 см Середня маса тіла: 65,972 кг Середній ІМТ: 22,102 кг/м<sup>2</sup></p>																							
20. Результати ефективності	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювали, оскільки задачею дослідження була оцінка біоеквівалентності. Резюме ФК параметрів (метформін) (n = 32) - не трансформовані значення:</p> <table border="1" data-bbox="518 840 1476 1086"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Метформін (середнє ± 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>920,98 ± 220,740</td> <td>931,17 ± 210,246</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td>11960,855 ± 3490,292</td> <td>12073,773 ± 2884,962</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*год./мл)</td> <td>12487,871 ± 3411,868</td> <td>12637,485 ± 2842,066</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (год.)</td> <td>6,67 ± 2,143</td> <td>3,97 ± 0,808</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>4,191 ± 1,402</td> <td>7,13 ± 1,988</td> </tr> <tr> <td><math>K_{cl}</math> (год.<sup>-1</sup>)</td> <td>0,1623 ± 0,0370</td> <td>0,1574 ± 0,0284</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)		Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	$C_{max}$ (нг/мл)	920,98 ± 220,740	931,17 ± 210,246	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	11960,855 ± 3490,292	12073,773 ± 2884,962	$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	12487,871 ± 3411,868	12637,485 ± 2842,066	$t_{max}$ (год.)	6,67 ± 2,143	3,97 ± 0,808	$t_{1/2}$ (год.)	4,191 ± 1,402	7,13 ± 1,988	$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,1623 ± 0,0370	0,1574 ± 0,0284
Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)																							
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)																						
$C_{max}$ (нг/мл)	920,98 ± 220,740	931,17 ± 210,246																						
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	11960,855 ± 3490,292	12073,773 ± 2884,962																						
$AUC_{0-inf}$ (нг*год./мл)	12487,871 ± 3411,868	12637,485 ± 2842,066																						
$t_{max}$ (год.)	6,67 ± 2,143	3,97 ± 0,808																						
$t_{1/2}$ (год.)	4,191 ± 1,402	7,13 ± 1,988																						
$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,1623 ± 0,0370	0,1574 ± 0,0284																						
21. Результати безпеки	<p>Одне (n = 1) небажане явище було зареєстровано в період проведення клінічного дослідження. Ще три (n = 3) НЯ були зареєстровані, як аномальні результати лабораторних аналізів на етапі оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні, ці аномалії були класифіковані, як клінічно значущі.</p>																							
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження було проведене відповідно до вимог протоколу та настанов ICH-GCP (Міжнародної конференції з гармонізації вимог до належної клінічної практики).</li> <li>• Згідно з вимогами настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98, РЕД.1, ВИПРАВЛЕНЕ** КОМІТЕТУ, від січня 2010, схваленої ЕМА (Європейська агенція з контролю лікарських засобів), 90% ДІ логарифмічно трансформованих значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> метформіну відповідає межах діапазону прийнятності, 80 – 125%.</li> <li>• Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат, а саме, метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг (кожна таблетка містить 1000 мг метформіну гідрохлориду), виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія, є біоеквівалентним препарату порівняння, а саме, ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина, за первинними цільовими параметрами, <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, при одноразовому прийомі після їжі.</li> <li>• Результати не параметричного аналізу значень за параметром <math>t_{max}</math>, проведеного за критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона, свідчать про відсутність статистично вірогідної різниці при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, оскільки отримане значення <math>P</math> становило 0,5217.</li> <li>• Нова інформація з безпеки виявлена не була, оскільки пов'язані з лікарськими препаратами небажані явища відповідали описаним в опублікованих літературних джерелах.</li> <li>• Статистичне порівняння НЯ, що виникли при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, проведене не було, оскільки було зареєстроване лише одно НЯ в період перебування учасників в клініці, явище мало явний причинно-наслідковий зв'язок з прийомом препарату досліджування. Це явище виникло після прийому препарату порівняння. Як</li> </ul>																							

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А Р

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ





	таке, статистичне порівняння не входило в задачі цього дослідження.
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_ (Аня Пагенкофф)

\_\_\_\_\_

(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





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 №3

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SIOFOR® XR 1000
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 1000 mg – generic product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An open-label, randomized, multiple-dose, two-treatment, two-sequence, two-way crossover bioequivalence study of Metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India (Test) with GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets (containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release) manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-64293, Germany (Reference) with at least 14 days washout period between each period of the study, in healthy, adult, male, human subjects under fasting conditions  Study code: LSB-018-13
6. Phase of clinical trial	Phase I – bioequivalence study
7. Period of clinical trial	from 16.08.2013 till 05.09.2013
8. Countries, where clinical trial has been conducted	India
9. Number of trial subjects	planned: 36 subjects actual: 33 subject completed as per protocol
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<b>Primary objective:</b> To evaluate, bioequivalence between test formulation i.e. Metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India (Test) and reference formulation i.e. GLUCOPHAGE * SR 1000 mg prolonged release tablets (containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release) manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-64293, Germany following multiple dose

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
ВІРНО



	<p>administration of one tablet of test or reference formulation in healthy, adult, male, human subjects under fasting condition with at least 14 days washout period by means of rate and extent 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 <i>AE/SAE</i> monitoring.</p>
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, multiple dose, two-treatment, two-sequence, two-way crossover design with a washout period of at least 14 days, bioequivalence study, in healthy adult, male human subjects under fasting condition.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex: male.</li> <li>• Age: 18-45 years.</li> <li>• Healthy, as justified by normal or clinically insignificant findings in clinical and laboratory investigations.</li> <li>• BMI: 18.0-25.0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Informed consent given voluntarily in written form.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Metformin hydrochloride extended release 1000 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 1000 mg (Metformin hydrochloride prolonged release tablets 1000 mg) Oral administration of one tablet with 240 mL of 20% glucose solution
15. Concomitant therapy	Concomitant medication was not allowed in general as it may influence the pharmacokinetic profile of the study drug. However, Subjects S-9, S-28 and S-4 had suffered from adverse events, for which, concomitant medications were used. All these Subjects were withdrawn from the study on account of AE. This was documented in the adverse event recording form and respective follow-up sheets, specifying the name, route, dosage and specific indication and in withdrawal-dropout form. This information was provided to the bioanalytical department too.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study:</p> <p><b>Primary parameters</b> Log-transformed <math>C_{max,ss}</math>, <math>C_{t,ss}</math> and <math>AUC_{0-t}</math></p> <p><b>Secondary parameters</b> <math>C_{min,ss}</math>, <math>t_{max,ss}</math>, <math>K_{cl}</math>, <math>t_{1/2}</math>, PTF % and <math>C_{avg,ss}</math></p>
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical investigations will be performed at the time of screening and post-study safety evaluation.</li> <li>• Vital examination and well-being assessment will be performed at the time of admission, discharge, throughout the study conduct during scheduled vital time points and post-study safety assessment.</li> <li>• Blood glucose examination will be done at -93.00, -89.00, -84.00, -69.00, -65.00, -60.00, -45.00, -41.00, -36.00, -21.00, -17.00, -12.00, 3.00, 7.00, 12.00 and 30.00 hours after IMP administration in both periods using in-house glucometer.</li> <li>• AE/SAE/SUSAR profiles of both test and reference formulations will be recorded during the conduct of the study.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p><b>Statistical software:</b> Statistical analysis was done using SAS, version 9.2.</p> <p>Log-transformed data of primary target parameters [<math>\text{Ln}C_{max,ss}</math> and <math>\text{Ln}AUC_{0-t}</math>] and additional target parameters [<math>\text{Ln}AUC_{0-inf}</math>, <math>\text{Ln}AUC_{0-12}</math> and <math>\text{Ln}AUC_{12-24}</math>] were used for Analysis of Variance [ANOVA] using the SAS GLM procedure for variation due to TREATMENT, PERIOD, SEQUENCE and SUBJECT within</p>

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

КОПІЯ  
БІЛЕТ



	<p>SEQUENCE as fixed effects. Using the ESTIMATE statement of the GLM procedure, contrasts were constructed between the test and the reference treatments to obtain the P-value, the estimated mean difference, and the 90% CI for the log-scale test-reference difference. The anti-logs of the estimated mean difference and the 90% CI constitute the ratio of geometric means and the 90% CI for the true test-reference ratio. Probability [P] 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 0.05 for all the effects. The 90% confidence interval of the ratio [test/reference metformin] of geometric least square means was calculated using data of LnC<sub>max,ss</sub>, LnAUC<sub>0-t</sub>, LnAUC<sub>0-inf</sub>, LnAUC<sub>0-12</sub> and LnAUC<sub>12-24</sub> for the assessment of bioequivalence.</p> <p><b>Confidence Interval [CI]:</b> The 90% confidence interval of the ratio [test/reference metformin] of geometric least square means was calculated using data of LnC<sub>max,ss</sub>, LnAUC<sub>0-inf</sub>, LnAUC<sub>0-inf</sub>, LnAUC<sub>0-12</sub> and LnAUC<sub>12-24</sub> for the assessment of bioequivalence.</p> <p><b>Bioequivalence criteria [Metformin]:</b> As per protocol following parameters were aa                  LnC<sub>max,ss</sub> : 80 -125%                  LnC<sub>τ,ss</sub> : 80 -125%                  LnAUC<sub>0-t</sub> : 80 -125%</p>																																			
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>36 enrolled male subjects                  Average age: 29,83 years                  Average height: 167,36 cm                  Average weight: 64,02 kg                  Average BMI: 22,80 kg/m<sup>2</sup></p>																																			
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Efficacy is not part of study, since this a bioequivalence study</p> <p>Summary of PK parameters [metformin] [N=33] – Untransformed data:</p> <table border="1" data-bbox="638 1265 1428 1601"> <thead> <tr> <th colspan="3">– Untransformed data</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Metformin[mean ± SD]</th> </tr> <tr> <th>Test [T]</th> <th>Reference [R]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max,ss</sub> (ng/mL)</td> <td>1264.97±386.712</td> <td>1189.61±457.855</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (ng.h/mL)</td> <td>8603.21±2232.602</td> <td>8414.01±3045.818</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> (h)</td> <td>3.73±0.674</td> <td>3.79±0.696</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td>4.72±1.853</td> <td>4.53±1.422</td> </tr> <tr> <td>K<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</td> <td>0.16±0.050</td> <td>0.17±0.051</td> </tr> <tr> <td>C<sub>min,ss</sub>(ng/mL)</td> <td>10.31±20.452</td> <td>16.20±37.365</td> </tr> <tr> <td>PTT%</td> <td>348.83±45.619</td> <td>338.20±64.825</td> </tr> <tr> <td>C<sub>avg,ss</sub>(ng/mL)</td> <td>358.47±93.025</td> <td>350.58±126.909</td> </tr> <tr> <td>C<sub>τ,ss</sub>(ng/mL)*</td> <td>29.47±35.104</td> <td>27.72±42.528</td> </tr> </tbody> </table> <p>* - Out of 66 [33 Subjects X 2 periods] possible values, only 27 values were plausible, rest were BL and therefore C<sub>τ,ss</sub> was not acceptable.</p>	– Untransformed data			Parameters	Metformin[mean ± SD]		Test [T]	Reference [R]	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	1264.97±386.712	1189.61±457.855	AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	8603.21±2232.602	8414.01±3045.818	t <sub>max</sub> (h)	3.73±0.674	3.79±0.696	t <sub>1/2</sub> (h)	4.72±1.853	4.53±1.422	K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16±0.050	0.17±0.051	C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	10.31±20.452	16.20±37.365	PTT%	348.83±45.619	338.20±64.825	C <sub>avg,ss</sub> (ng/mL)	358.47±93.025	350.58±126.909	C <sub>τ,ss</sub> (ng/mL)*	29.47±35.104	27.72±42.528
– Untransformed data																																				
Parameters	Metformin[mean ± SD]																																			
	Test [T]	Reference [R]																																		
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	1264.97±386.712	1189.61±457.855																																		
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	8603.21±2232.602	8414.01±3045.818																																		
t <sub>max</sub> (h)	3.73±0.674	3.79±0.696																																		
t <sub>1/2</sub> (h)	4.72±1.853	4.53±1.422																																		
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16±0.050	0.17±0.051																																		
C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	10.31±20.452	16.20±37.365																																		
PTT%	348.83±45.619	338.20±64.825																																		
C <sub>avg,ss</sub> (ng/mL)	358.47±93.025	350.58±126.909																																		
C <sub>τ,ss</sub> (ng/mL)*	29.47±35.104	27.72±42.528																																		
<p>21. Safety results</p>	<p>There were 6 cases, which had abnormal values noted in the clinical laboratory investigations of poststudy safety assessment having clinical significance and hence, classified as "AE". Referring the available information of metformin hydrochloride, we concluded that out of six, five AEs had no relationship with metformin hydrochloride, while one AE of raised SGOT and SGPT had "possible" relationship. In compliance with ICH-GCP E6 guidelines, repeated attempts were made to establish contacts with the subjects, but in all six [n=6] cases, the Subjects remained non-contactable. It was noteworthy that none of these subjects had any symptoms at the time of post-study safety assessment. In all the cases, the final outcome of the AE could not be elicited and these cases were closed on account of "lost to follow-up". The general health status at final</p>																																			

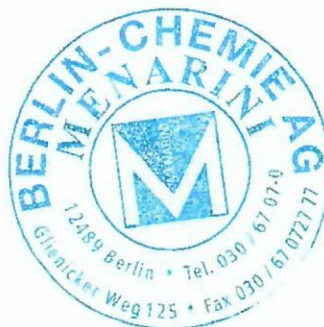
ПРЕДСТАВНИК  
 ЗАЯВНИКА  
 ДАМАСКІНА А.В

КОPIЯ  
 СИГНАТУРА



	clinical examination of all subjects was good and there were no abnormal or clinical significant findings during the physical examination. Three subjects [S-9, S-4 and S-28] were withdrawn from the study on account of AE.
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The study was performed according to the protocol and the ICH-GCP guidelines.</li> <li>• It can be concluded as per the regulations of "CPMP/EWP/QWP/1401198, REV. I, CORR** COMMITTEE JANUARY 2010 guidelines laid down by the EMA" that the "Test" formulation, i.e. Metformin hydrochloride extended release 1000 mg tablets manufactured by Centaur Pharmaceuticals Pvt. Ltd. is proven as bioequivalent with "Reference" formulation, i.e. GLUCOPHAGE* SR 1000 mg prolonged release tablets (containing metformin hydrochloride 1000 mg as a sustained release) manufactured by Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, D-64293, Germany, in terms of the primary target parameter of <math>C_{max,ss}</math> and <math>AUC_{0-1}</math> and also on the additional parameters <math>AUC_{0-inf}</math> and early [<math>AUC_{0-12}</math>] and terminal [<math>AUC_{12-24}</math>] partial AUCs following multiple dose administration in fasting condition.</li> <li>• No new safety related finding could be elicited, as all the drug-related adverse events were in concurrence with the available published literature.</li> <li>• The statistical comparison of the AE between test and reference drug could not be elicited, and this was not the objective of this study.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	<p style="text-align: center;"><i>Anja Pagenkopf</i></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

КОPIЯ  
ВІРНО

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 № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІОФОР® XR 1000
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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з багаторазовим прийомом двох препаратів, з двома послідовностями, подвійне перехресне дослідження для оцінки біоеквівалентності препарату метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина (препарат порівняння), при прийомі зі щонайменше 14-денним періодом виведення після прийому кожного з препаратів, здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі натще.  Код дослідження: LSB-018-13.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I - дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.08.2013 по 05.09.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 36 учасників фактично: 33 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, досліджуваного препарату, метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія (досліджуваний препарат) та препарату порівняння, ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина, при багаторазовому прийомі по одній таблетці досліджуваного препарату чи препарату порівняння, натще, здоровими дорослими волонтерами чоловічої статі, з щонайменше 14-денним періодом для виведення раніше отриманого препарату, за показниками швидкості та об'єму абсорбції.

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p><b>Вторинні кінцеві точки</b> 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 багаторазовим прийомом, з прийомом двох препаратів, двома послідовностями, подвійне перехресне дослідження з щонайменше 14-денним періодом для виведення раніше отриманого препарату, здоровими, дорослими волонтерами чоловічої статі, натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стать: чоловіча.</li> <li>• Вік: 18 – 45 років.</li> <li>• Здорові волонтери, що підтверджене нормальними результатами (можливі клінічно незначущі відхилення) клінічного та лабораторного обстеження.</li> <li>• ІМТ: 18,0 – 25,0 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Добровільно надана поінформована згода, документ, підписаний без примусу.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг. Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ГЛЮКОФАЖ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії). Пероральний прийом по одній таблетці з 240 мл 20% розчином глюкози.
15. Супутня терапія	Одночасне застосування інших лікарських препаратів, як правило, було не дозволене, через можливість впливу на фармакокінетичні характеристики досліджуваних препаратів. Менше з тим, у учасників, зареєстрованих під номерами S-9, S-28 та S-4 виникли небажані явища в зв'язку з якими вони отримували інші лікарські препарати. Усі ці учасники були відсторонені від подальшої участі в дослідженні внаслідок НЯ. Це було зареєстровано в картці небажаних явищ та журналі наступного спостереження, із зазначенням назви, способу застосування, дози та показань до застосування; ця інформація наведена також і в картці відсторонення від подальшої участі в дослідженні. Ця інформація була надана також і біоаналітичному відділу.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності не входила в задачі дослідження, оскільки проводили дослідження біоеквівалентності: <b>Первинні параметри</b> Логарифмічно трансформовані значення C <sub>max</sub> , C <sub>t,ss</sub> та AUC <sub>0-t</sub> <b>Вторинні параметри</b> C <sub>min</sub> , t <sub>max,ss</sub> , K <sub>cl</sub> , t <sub>1/2</sub> PTF% та C <sub>avg,ss</sub>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічні обстеження будуть проведені на етапі скринінгу та оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку головних показників життєдіяльності організму та самопочуття здійснюватимуть на етапі включення в дослідження, при виписці, в період участі в дослідженні, в заплановані часові точки та при проведенні оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні.</li> <li>• Оцінку вмісту глюкози в крові здійснюватимуть за -93,00; -89,00; -84,00; -69,00; -65,00; -60,00; -45,00; -41,00; -36,00; -21,00; -17,00; -12,00 та через 3,00; 7,00, 12,00 та 30,00 годин після прийому досліджуваного лікарського препарату, в обидва періоди, з використанням власного глюкометра.</li> <li>• Профіль НЯ/СНЯ/підозрюваних неочікуваних серйозних небажаних реакцій після прийому досліджуваного препарату та препарату порівняння реєструватимуть в період участі в дослідженні.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Програмне забезпечення для статистичного аналізу:</b> статистичний аналіз був проведений з використанням програмного забезпечення SAS, версія 9.2.</p> <p>Аналіз варіації (ANOVA) був проведений з використанням логарифмічно трансформованих значень первинних цільових параметрів (LnAUC<sub>max,ss</sub> та LnAUC<sub>0-t</sub>) за процедурою SAS GLM для оцінки варіації, з урахуванням ПРЕПАРАТУ, ПЕРІОДУ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПАЦІЄНТА в кожній з ПОСЛІДОВНОСТЕЙ, в якості фіксованих ефектів. З використанням оператора ESTIMATE процедури GLM була розрахована різниця при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, для визначення Р-рівня, розрахункової середньої різниці та 90% ДІ логарифмічно трансформованих значень різниці при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння. Значення, після зворотної трансформації, середньої різниці та 90% ДІ, були використані для розрахунку співвідношення геометричних середніх та 90% ДІ істинного співвідношення при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння. Значення ймовірності (P) були визначені за сумою квадратів типу III.</p>

ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В. **ВІРНИЙ**



	<p>При проведенні аналізу ефекти класифікували, як статистично вірогідні, якщо ймовірність, асоційована з «F», становила менше 0,05 для кожного з ефектів. 90% довірчий інтервал співвідношення (досліджуваний препарат / препарат порівняння) геометричних середніх найменших квадратів був розрахований з використанням значень <math>Ln C_{max,ss}</math>, <math>LnAUC_{0-t}</math>, <math>LnAUC_{0-inf}</math>, <math>LnAUC_{0-12}</math>, та <math>LnAUC_{0-24}</math>, для оцінки біоеквівалентності.</p> <p><b>Довірчий інтервал (ДИ):</b> було розраховане значення 90% довірчого інтервалу співвідношення (досліджуваний препарат / препарат порівняння) геометричних середніх значень <math>Ln C_{max,ss}</math>, <math>LnAUC_{0-t}</math>, <math>LnAUC_{0-inf}</math>, <math>LnAUC_{0-12}</math>, та <math>LnAUC_{0-24}</math>, для оцінки біоеквівалентності.</p> <p><b>Критерії біоеквівалентності (метформін):</b> Згідно з протоколом, наступні параметри повинні були відповідати:  <math>Ln C_{max,ss}</math> : 80 – 125%  <math>Ln C_{\tau,ss}</math> : 80 – 125%  <math>LnAUC_{0-t}</math> : 80 – 125%</p>																																			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Включено 36 учасників чоловічої статі  Середній вік: 29,83 років  Середній зріст: 167,36 см  Середня маса тіла: 64,02 кг  Середній ІМТ: 22,80 кг/м<sup>2</sup></p>																																			
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювали, оскільки задачею дослідження була оцінка біоеквівалентності.</p> <p>Резюме ФК параметрів (метформін) (n = 33) - не трансформовані значення:</p> <table border="1" data-bbox="518 873 1476 1276"> <thead> <tr> <th colspan="3">Не трансформовані значення</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Метформін (середнє ± стандартна похибка)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат (Т)</th> <th>Препарат порівняння (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max,ss}</math> (нг/мл)</td> <td>1264,97 ± 386,712</td> <td>1189,61 ± 457,855</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год./мл)</td> <td>8603,21 ± 2232,602</td> <td>8414,01 ± 3045,818</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (год.)</td> <td>3,73 ± 0,674</td> <td>3,79 ± 0,696</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>4,72 ± 1,853</td> <td>4,53 ± 1,422</td> </tr> <tr> <td><math>K_{cl}</math> (год.<sup>-1</sup>)</td> <td>0,16 ± 0,050</td> <td>0,17 ± 0,051</td> </tr> <tr> <td><math>C_{min,ss}</math> (нг/мл)</td> <td>10,31 ± 20,452</td> <td>16,20 ± 37,365</td> </tr> <tr> <td>RTF%</td> <td>348,83 ± 45,619</td> <td>338,20 ± 64,825</td> </tr> <tr> <td><math>C_{avg,ss}</math> (нг/мл)</td> <td>358,47 ± 93,025</td> <td>350,58 ± 126,909</td> </tr> <tr> <td><math>C_{\tau,ss}</math> (нг/мл)*</td> <td>29,47 ± 35,104</td> <td>27,72 ± 42,528</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 3 66 (33 учасники X 2 періоди) можливих значень лише 27 були прийнятними для аналізу, решта були BL, отже для розрахунку значення <math>C_{\tau,ss}</math> були непринятними.</p>	Не трансформовані значення			Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)		Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)	$C_{max,ss}$ (нг/мл)	1264,97 ± 386,712	1189,61 ± 457,855	$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	8603,21 ± 2232,602	8414,01 ± 3045,818	$t_{max}$ (год.)	3,73 ± 0,674	3,79 ± 0,696	$t_{1/2}$ (год.)	4,72 ± 1,853	4,53 ± 1,422	$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,16 ± 0,050	0,17 ± 0,051	$C_{min,ss}$ (нг/мл)	10,31 ± 20,452	16,20 ± 37,365	RTF%	348,83 ± 45,619	338,20 ± 64,825	$C_{avg,ss}$ (нг/мл)	358,47 ± 93,025	350,58 ± 126,909	$C_{\tau,ss}$ (нг/мл)*	29,47 ± 35,104	27,72 ± 42,528
Не трансформовані значення																																				
Параметри	Метформін (середнє ± стандартна похибка)																																			
	Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)																																		
$C_{max,ss}$ (нг/мл)	1264,97 ± 386,712	1189,61 ± 457,855																																		
$AUC_{0-t}$ (нг*год./мл)	8603,21 ± 2232,602	8414,01 ± 3045,818																																		
$t_{max}$ (год.)	3,73 ± 0,674	3,79 ± 0,696																																		
$t_{1/2}$ (год.)	4,72 ± 1,853	4,53 ± 1,422																																		
$K_{cl}$ (год. <sup>-1</sup> )	0,16 ± 0,050	0,17 ± 0,051																																		
$C_{min,ss}$ (нг/мл)	10,31 ± 20,452	16,20 ± 37,365																																		
RTF%	348,83 ± 45,619	338,20 ± 64,825																																		
$C_{avg,ss}$ (нг/мл)	358,47 ± 93,025	350,58 ± 126,909																																		
$C_{\tau,ss}$ (нг/мл)*	29,47 ± 35,104	27,72 ± 42,528																																		
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Було зареєстровано шість випадків аномальних результатів клінічних лабораторних обстежень при проведенні оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні, які були клінічно значущими, отже, були класифіковані, як «НЯ». З урахуванням наявної інформації щодо метформіну гідрохлориду, нами був зроблений висновок, що з цих шістьох явищ п'ять НЯ не мали причинно-наслідкового зв'язку з прийомом метформіну гідрохлориду, в одному випадку НЯ, підвищення рівня SGOT та SGPT, було класифіковане як таке, причинно-наслідковий зв'язок якого з прийомом препарату є «можливим». Відповідно з вимогами настанови ICH-GCP (Міжнародної конференції з гармонізації вимог до належної клінічної практики) E6, були зроблені численні спроби встановити контакт з цими учасниками, втім в усіх шістьох випадках (n = 6) ці спроби були безуспішними. Важно відмітити, що в усіх цих учасників на етапі оцінки безпеки після завершення участі в дослідженні, будь-які симптоми були відсутні. В усіх цих випадках інформація про фінальний результат цих НЯ отримана не була, усі випадки були закриті з формулюванням «втрачений контакт для подальшого спостереження». Загальний стан здоров'я, за результатами фінального клінічного обстеження, усіх учасників був добрим, аномальні чи клінічно значущі результати за результатами лікарського обстеження виявлені не були. Три учасники (S-9, S-4 та S-28) були відсторонені від подальшої участі в дослідженні в зв'язку з НЯ.</p>																																			
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження було проведене відповідно до вимог протоколу та настанов ICH-GCP.</li> <li>• Можна зробити висновок, що згідно з вимогами настанови SRMP/EWP/QWP/1401/98, РЕД.1, ВИПРАВЛЕНЕ** КОМІТЕТУ, від січня 2010, схваленої ЕМА (Європейська агенція з контролю лікарських засобів),</li> </ul>																																			

ПРЕДСТАВНИК  
ЗАЯВНИКА  
ДАМАСКІНА А.В

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНИЙ



	<p>біоеквівалентність досліджуваного препарату, а саме, метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг, виробник Сентаур Фармацевтікалз Прайвет Лімітед, Індія, препарату порівняння, а саме, препарату ГЛЮКОФАЗ® SR 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (містять метформіну гідрохлорид 1000 мг, пролонгованої дії), виробник Мерк КГаА (Merck KGaA), Франкфуртер Штрассе 250, Дармштадт (Frankfurter Strasse 250, Darmstadt), D-63293, Німеччина, є доведеною за значеннями первинних цільових параметрів, <math>C_{max,ss}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, а також за додатковими параметрами, <math>AUC_{0-inf}</math>, раннім (<math>AUC_{0-12}</math>) та термінальним (<math>AUC_{0-24}</math>) значеннями значеннями часткових параметрів AUCs після багаторазового прийому натще.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нова інформація з безпеки виявлена не була, оскільки пов'язані з лікарськими препаратами небажані явища відповідали описаним в опублікованих літературних джерелах.</li> <li>• Статистичне порівняння НЯ, що виникли при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, проведене не було, і такий аналіз не входив в задачі цього дослідження.</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