


Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>МЕТФОРМІН-ВІСТА</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Глюкофаж® 500 мг, 850 мг, 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (згідно вимог Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
2. Фармакологія:	-				
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний	-

вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
б) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Литвин Н.С. (П.І.Б.)

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)	<b>МЕТФОРМІН-ВІСТА</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія (виробництво готового лікарського засобу, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії)			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, перехресне порівняльне дослідження біодоступності метформіну 850 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі / в умовах прийому лікарського засобу після їжі <b>номер дослідження: GLU-P9-326</b>			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 06.04.2016 Дата завершення дослідження: 22.04.2016			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	21			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити та порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність трьох різних форм метформіну після прийому одноразової			

	пероральної дози після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з трьома періодами, з трьома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Некурці або колишні курці. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> . Відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження. Негативний тест на вагітність для жінок. Здорові за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг (Серії № МТФВ1503 та МТФВ1510А)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Діанбен <sup>®</sup> (Метформін), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг (М2261)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним продуктом для ln-трансформованих параметрів $C_{max}$ і $AUC_{0-T}$ , усі мали бути в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних оцінок і рівня глікемії.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень для $C_{max}$ , $AUC_{0-T}$ та $AUC_{0-\infty}$ базувався на ln-трансформованих даних; параметр $T_{max}$ був рангово трансформований.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	21 доброволець чоловічої або жіночої статі, віком не менше 18 років, але не старше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> .

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Одноцентрове, рандомізоване, порівняльне дослідження біодоступності з одноразовою дозою, лабораторно сліпе, з трьома послідовностями було проведено в умовах годування за участю 21 здорового добровольця чоловічої та жіночої статі. Швидкість і ступінь всмоктування метформіну вимірювали та порівнювали після одноразової дози (1 x 850 мг) досліджуваного препарату 1 (серії № МТФВ1503), досліджуваного препарату 2 (серії № МТФВ1510А) та референтного препарату. Біодоступність метформіну була еквівалентною при прийомі їжі.</p> <p>Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату 1 до референтного та досліджуваного препарату 2 до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-T}</math> знаходилися в межах прийняттого діапазону від 80,00% до 125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Жодних серйозних побічних явищ і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження. Жоден суб'єкт не був вилучений дослідником з міркувань безпеки. Загалом 10 із 21 (48%) суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, повідомили про 31 побічне явище. 15 виникли після введення досліджуваного препарату 1, 9 виникли після введення досліджуваного препарату 2 і 7 після введення референтного зразка. З 31 побічних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, 28 (90%) вважалися пов'язаними з прийомом ліків.</p> <p>Побічні явища, які найчастіше спостерігалися в цьому дослідженні, були: нудота, яку відчували 3 суб'єкти (14%), які отримували досліджуваний препарат 1, 2 суб'єкти (10%), які отримували досліджуваний препарат 2, і 1 суб'єкт (5%), який отримував референтний препарат; діарею спостерігали у 1 суб'єкта (5%), який отримував досліджуваний препарат 1, у 2 (10%) суб'єктів, які отримували досліджуваний препарат 2, і у 1 суб'єкта (5%), який отримував референтний препарат; сонливість спостерігали у 2 суб'єктів (10%), які отримували досліджуваний препарат 1, у 1 суб'єкта (5%), який отримував досліджуваний препарат 2, і 1 суб'єкта (5%), який отримував референтний препарат; зниження апетиту відчували 2 суб'єкти (10%), які отримували досліджуваний препарат 1, і 1 суб'єкт (5%), який отримував досліджуваний препарат 2. Решту побічних ефектів відчували не</p>

	<p>більше ніж 1 суб'єкт (5%) на групу лікування. Частота побічних явищ була подібною для суб'єктів, які отримували досліджуваний препарат 1, досліджуваний препарат 2 і референтний препарат (33%, 30% і 24% відповідно). Повідомлялося про побічні явища, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, з однаковою частотою для суб'єктів, які отримували досліджуваний препарат 1 і досліджуваний препарат 2 (29% і 30%, відповідно), тоді як повідомлялося про дещо нижчу частоту для суб'єктів, які отримували референтний препарат (19%). За винятком одного побічного ефекта, який було визнано помірним (1/31, 3%), усі побічні явища, зареєстровані під час дослідження, були легкого ступеня тяжкості (30/31, 97%). Під час дослідження не спостерігалось серйозних побічних явищ.</p> <p>Всі аномальні клініко-лабораторні значення були трохи вище або нижче за їх нормальні діапазони, і жодне з них не було розцінене дослідником як клінічно значуще. У двох суб'єктів виявлено рівні глікемії, що виходять за межі допустимого діапазону, у періоді 3 після введення досліджуваного препарату 2. Значення були у межах норми після капілярного відбору проб.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між складом досліджуваних препаратів 1 та 2 та референтного були виконані. Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату 1 до референтного та досліджуваного препарату 2 до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджуваний препарат 1 (метформін 850 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, серії МТФВ1503, виробництва САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія) та досліджуваний препарат 2 (метформін 850 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, серії МТФВ1510А, виробництва САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія) вважаються біоеквівалентними до референтного препарату Діанбен® (Метформін) 850 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Merck S.L., Іспанія) в умовах прийому лікарського засобу після їжі.</p> <p>Загалом досліджувані препарати були безпечні і</p>

	добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Литвин Н.С. (П.І. Б.) 



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)	<b>МЕТФОРМІН-ВІСТА</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія (виробництво готового лікарського засобу, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії)			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, перехресне порівняльне дослідження біодоступності метформіну 500 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі / в умовах прийому лікарського засобу після їжі <b>номер дослідження: GLU-P9-926</b>			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 30.01.2017 Дата завершення дослідження: 08.02.2017			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	20			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити та порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність двох різних форм метформіну після прийому одноразової			

	пероральної дози після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозоване, лабораторне сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Некурці або колишні курці. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> . Відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження. Негативний тест на вагітність для жінок. Здорові за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг (Серія № МТА1602SA)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Глюкофаж <sup>®</sup> (Метформіну гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг (серія № F0494)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним продуктом для ln-трансформованих параметрів $C_{\max}$ і $AUC_{0-T}$ , усі мали бути в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних оцінок і рівня глікемії.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень для $C_{\max}$ , $AUC_{0-T}$ та $AUC_{0-\infty}$ базувався на ln-трансформованих даних; для параметру $T_{\max}$ був застосований непараметричний критерій.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	20 добровольців чоловічої або жіночої статі, віком не менше 18 років, але не старше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> .

20. Результати ефективності	<p>Одноцентрове, рандомізоване, порівняльне дослідження біодоступності з одноразовою дозою, лабораторно сліпе, з двома періодами було проведено при прийомі лікарського засобу після їжі за участю 20 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Швидкість і ступінь всмоктування метформіну вимірювали та порівнювали після одноразової дози (1 x 500 мг) досліджуваного препарату та референтного препарату. Біодоступність метформіну була еквівалентною при прийомі препарату після їжі. Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-T}</math> знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 20 суб'єктів, усі з яких отримували досліджуваний препарат (метформін), а 19 суб'єктів (95%) отримували референтний препарат (Глюкофаж®).</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження. Жоден суб'єкт не був вилучений дослідником з міркувань безпеки.</p> <p>Загалом 5 (25%) із 20 суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, повідомили про 9 побічних явищ що виникли під час лікування. З них 8 виникли після введення досліджуваного препарату та 1 після введення референтного. Більшість побічних явищ вважалися пов'язаними з прийомом ліків (6/9; 67%). Усі побічні ефекти зникали до кінця дослідження.</p> <p>У цьому дослідженні повідомлялося про низьку частоту побічних явищ. Єдиним побічним ефектом, який відчували більш ніж 1 суб'єкт, був головний біль. Іншими побічними ефектами були процедурна нудота, біль у місці проколу судини, біль у животі, діарея, нудота та реакції фоточутливості, про які повідомлялося після введення лише досліджуваного препарату (по 1 суб'єкту на кожний ефект; 5%), і термічний опік, про який повідомлялося після введення лише референтного препарату (1 суб'єкт; 5%).</p> <p>Частота побічних явищ була вищою у суб'єктів, які приймали досліджуваний препарат (20%), ніж у суб'єктів, яким давали референтний препарат (5%). Пов'язані із застосуванням лікарського засобу побічні явища були зареєстровані лише у суб'єктів, які приймали досліджуваний препарат (15%). Побічні явища, про які повідомлялося під час дослідження, були</p>

визнані легкими (7/9, 78%) та помірними (2/9, 22%) за ступенем тяжкості. Під час дослідження не спостерігалось серйозних побічних явищ. Усі аномальні клінічні лабораторні показники трохи вищими або нижчими за їхні нормальні діапазони і жоден з них не був розцінений дослідником як клінічно значущий. Під час дослідження не було зареєстровано жодних показників рівня глюкози в крові, що виходять за межі діапазону.

22. Висновок (заключення)

Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним препаратом та референтним були виконані. Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-T}$  знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%. Таким чином, досліджуваний препарат (метформін 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія) вважається біоеквівалентним до референтного препарату Глюкофаж® (Метформіну гідрохлорид) 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Famaг Lyon, Франція) в умовах прийому лікарського засобу після їжі. Загалом досліджувані препарати були безпечні і добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



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)	<b>МЕТФОРМІН-ВІСТА</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія (виробництво готового лікарського засобу, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії)			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, перехресне порівняльне дослідження біодоступності метформіну 850 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі / в умовах прийому лікарського засобу після їжі <b>номер дослідження: GLU-P1-527</b>			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 11.03.2018 Дата завершення дослідження: 20.03.2018			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	20			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала у визначенні біоеквівалентності двох різних форм метформіну після прийому одноразової пероральної дози після прийому їжі.			

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозоване, лабораторне сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Некурці або колишні курці. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> . Відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження. Негативний тест на вагітність для жінок. Здорові за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Метформіну гідрохлорид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг (Серія № МТФВ1510А)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Діанбен <sup>®</sup> (Метформіну гідрохлорид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг (серія № М2261)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним продуктом для ln-трансформованих параметрів $C_{\max}$ і $AUC_{0-T}$ , усі мали бути в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних оцінок і рівня глікемії.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на моделі дисперсійного аналізу ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень для $C_{\max}$ , $AUC_{0-T}$ та $AUC_{0-\infty}$ базувався на ln-трансформованих даних; параметр $T_{\max}$ базувався на непараметричному підході.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	20 добровольців чоловічої або жіночої статі, віком не менше 18 років, але не старше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м <sup>2</sup> та $< 30,00$ кг/м <sup>2</sup> .

20. Результати ефективності	<p>Одноцентрове, рандомізоване, з одноразовою дозою, лабораторно сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне порівняльне дослідження біодоступності було проведено при прийомі лікарського засобу після їжі за участю 20 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Швидкість і ступінь всмоктування метформіну вимірювали та порівнювали після одноразової дози (1 x 850 мг) досліджуваного препарату та референтного препарату. Біодоступність двох форм метформіну була еквівалентною при прийомі препарату після їжі. Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-T}</math> знаходилися в межах прийнятної діапазону від 80,00% до 125,00%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 20 суб'єктів, 19 (95%) з яких отримували досліджуваний препарат (метформіну гідрохлорид), а всі 20 суб'єктів отримували референтний препарат (Діанбен® (метформіну гідро хлорид)). Застосування досліджуваного і референтного препаратів здоровим добровольцям у цьому дослідженні було безпечним і добре переносилося.</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження. Жоден суб'єкт не був вилучений дослідником з міркувань безпеки. Частота побічних явищ, які виникали під час лікування була подібною для суб'єктів які отримували досліджуваний препарат (32%) та референтний (25%). Повідомлялося також про побічні явища, пов'язані з прийомом ліків, з подібною частотою для суб'єктів, які отримували досліджуваний (16%) та референтний (20%) препарати.</p> <p>Побічні явища, які спостерігалися під час дослідження, вважалися легкими (17/23; 74%) і помірними (6/23; 26%) за інтенсивністю. Під час дослідження жоден із суб'єктів не зазнав серйозного побічного ефекта.</p> <p>Загалом у 9 із 20 суб'єктів (45%), які брали участь у цьому дослідженні, виникли 23 побічні ефекти. 3 них 11 виникли після введення досліджуваного препарату, а інші 12 виникли після введення референтного зразка. Більшість побічних явищ, які спостерігалися під час дослідження, вважалися пов'язаними з прийомом ліків (15/23; 65%). Усі побічні явища</p>

	<p>які спостерігалися під час дослідження, були усунені наприкінці дослідження.</p> <p>Найчастішим побічним ефектом у цьому дослідженні був біль у животі, про який повідомили 2 суб'єкти (11%) після прийому досліджуваного препарату та 2 суб'єкти (10%) після прийому референтного зразка. Іншими побічними явищами, які спостерігалися рідше, були: набряк у місці проколу судини (11% для досліджуваного препарату та 5% для референтного), головний біль (5% для досліджуваного та 10% для референтного), синці в місці проколу судини (11% лише для досліджуваного) і діарея (5% як для досліджуваного, так і для референтного препаратів). Метеоризм, реакція в місці проколу судини та руйнування зуба спостерігалися у 1 суб'єкта (5%) після введення лише досліджуваного препарату, тоді як сухість у роті, нудота, блювання, втома та біль у місці проколу судини спостерігалися у 1 суб'єкта (5%) після прийому лише референтного препарату.</p> <p>Загалом, у суб'єктів були клінічні лабораторні показники дещо вищими за їхні референтні діапазони, і дослідник не вважав жодного клінічно значущим. Більш того, під час цього дослідження всі показники рівня глікемії були в межах норми.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратами були виконані. Відношення геометричних середніх значень досліджуваного препарату до референтного та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-T}</math> знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджуваний препарат (метформіну гідрохлорид 850 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія) вважається біоеквівалентним до референтного препарату Діанбен® (Метформіну гідрохлорид) 850 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Merck, S.L., Іспанія) в умовах прийому лікарського засобу після їжі.</p> <p>Загалом досліджувані препарати були безпечні і добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.</p>



Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

