

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):	МЕТФОРМІН САНДОЗ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1000 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтувати згідно до п. 1.4 розділу III Наказу МОЗ № 426 від 26.08.2005 (зі змінами) у модулях 4 та 5 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань
2. Фармакологія:	Не надається
1) первинна фармакодинаміка	Не надається
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається
3) фармакологія безпеки	Не надається
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається
3. Фармакокінетика:	Не надається
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не надається
2) всмоктування	Не надається
3) розподіл	Не надається
4) метаболізм	Не надається
5) виведення	Не надається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається
4. Токсикологія:	Не надається
1) токсичність у разі одноразового введення	Не надається
2) токсичність у разі повторних введень	Не надається
3) генотоксичність:	
in vitro	Не надається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не надається
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не надається
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається
додаткові дослідження	Не надається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не надається
ембріотоксичність	Не надається
пренатальна і постнатальна токсичність	Не надається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не надається
6) місцева переносимість	Не надається
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не надається
імунотоксичність	Не надається

дослідження механізмів дії	Не надається
лікарська залежність	Не надається
токсичність метаболітів	Не надається
токсичність домішок	Не надається
інше	Не надається
5. Висновки щодо доклінічних досліджень	Не надається

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Боголепов А.А.

Ст. фахівець департаменту з регуляторних питань

(П. І. Б.)

(підпис)

Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів А.В. Корновська

(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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	МЕТФОРМІН САНДОЗ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1000 мг
2. Заявник	Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія
3. Виробник	Лек С.А. 95-010 Стриков, вул. Подліпіє, 16, Польща (виробництво за повним циклом) вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща (пакування, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні, якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	2011-09-FCT-1 / 110173 Назва: рандомізоване, відкрите, двічі перехресне дослідження біоеквівалентності з порівняння фармакокінетичних властивостей препарату Метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, та препарату Глюкофаж®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг (референтного лікарського засобу), за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	3 07 вересня 2011 р. по 12 вересня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 30 фактична: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою є оцінка біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратом. Безпеку учасників дослідження також оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ (НЯ), медичного огляду, вимірювання температури у ротовій порожнині та стандартної лабораторної оцінки
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами з вивчення двох послідовностей однократного введення двох препаратів в умовах натще
12. Основні критерії включення	1) Чоловіки або жінки, некурці (щонайменше 6 місяців і підтверджений тест для виявлення котиніну у сечі) віком від > 18 до <79 років, ІМТ $\geq 18,5$ і <30,0 (розрахована як маса [кг]/зріст ² [м ²]). 2) Здорові добровольці, що підтверджується: а) відсутністю клінічно значущого (КЗ) захворювання протягом 3 місяців до введення досліджуваного препарату або оперативного втручання протягом 4 тижнів до введення досліджуваного препарату; б) відсутністю КЗ неврологічних, ендокринальних, серцево-судинних, легневих, гематологічних, імунологічних, психіатричних або метаболічних захворювань в анамнезі; с) відсутністю в анамнезі КЗ або відсутністю будь-якої шлунково-кишкової патології (наприклад, хронічна діарея, запальні захворювання кишечника), невиліковних шлунково-кишкових симптомів (наприклад, діарея, блювання), захворювань печінки або

	<p>нирок або інших станів, які перешкоджають всмоктуванню, розподілу, метаболізму або виведенню препарату. Добровольці, у яких спостерігається блювання за 24 години до прийому дози, мають бути ретельно оглянуті на предмет очікуваного захворювання/хвороби. Термін «до прийому дози» було включено на розсуд Q1;</p> <p>d) відсутністю лактоацидозу або метаболічного ацидозу в анамнезі.</p> <p>3) Жінки репродуктивного віку, які були сексуально активними, повинні використовувати один із наступних прийнятних методів контрацепції протягом усього дослідження та протягом 3 днів після нього:</p> <p>a) внутрішньоматковий контрацептивний пристрій без системи вивільнення гормону, розміщений щонайменше за 4 тижні до введення досліджуваного препарату;</p> <p>b) презерватив або діафрагма та сперміцид, починаючи щонайменше за 14 днів до введення досліджуваного препарату;</p> <p>c) партнер чоловічої статі, який пройшов стерилізацію (вазектомію щонайменше 6 місяців назад).</p> <p>4) Доброволець може дати згоду.</p> <p>5) Добровольці фізично та психічно здорові за даними медичного та стандартного лабораторного обстеження.</p> <p>6) Добровольці повинні були прочитати, підписати та датувати ICF перед будь-якою процедурою в рамках дослідження після того, як характер дослідження був роз'яснений в письмовій формі.</p> <p>7) Процедури скринінгу повинні були бути завершені за 21 день до введення досліджуваного препарату.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Метформіну гідрохлорид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, виробництва HEXAL AG, Німеччина</p> <p>Шлях введення: перорально</p> <p>Дозування: 500 мг</p> <p>Ідентифікація лікування: A</p> <p>Номер серії/партії: BP3865-A/1</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Глюкофаж® (Метформіну гідрохлорид, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг)</p> <p>Шлях введення: перорально</p> <p>Дозування: 500 мг</p> <p>Ідентифікація лікування: B</p> <p>Номер серії/партії: X2023/1</p>
15. Супутня терапія	<p>Добровольцям було запропоновано не використовувати рецептурні лікарські засоби або лікарські засоби, що відпускаються без рецепта, системні або місцеві препарати із системною абсорбцією, за винятком випадків, коли лікування НЯ можливо за 14 днів до введення препарату і до забору останньої проби крові (через 16 годин після введення дози, Період 2). Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії.</p> <p>Двом (2) добровольцям вводили позаплановий лікарський засіб для лікування НЯ. Добровольцям № 13 та 26 вводили ацетамінофен у дозі 500 мг. Дослідник вирішив, що зареєстрована супутня медикаментозна терапія не впливає на результат цього дослідження і що супутні лікарські засоби, застосовані під час дослідження, не впливають на профіль ПК.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не була метою дизайну дослідження, незважаючи на те, що метою є оцінка біоеквівалентності.</p> <p>Біоеквівалентність потрібно було оцінити на основі 90% геометричного довірчого інтервалу відношення (T/R) середніх значень, отриманих методом найменших квадратів у дисперсійному аналізі ANOVA для логарифмічно перетвореного AUC_{0-t} та C_{max} в діапазоні 80,00% - 125,00% для метформіну</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Протягом усього періоду дослідження стан досліджуваних перевіряли на предмет розвитку НЯ. НЯ також були</p>

	<p>задокументовані, якщо про них добровільно повідомляли досліджувані під час або між візитами, фізичного обстеження, лабораторного дослідження або інших процедур. Ступінь тяжкості НЯ оцінювали за такими критеріями: легкий, помірний та тяжкий ступінь. QI або медичний дослідник оцінював зв'язок кожного НЯ з прийомом досліджуваного препарату за такими критеріями: підозрюване та не підозрюване.</p>																																	
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>ФК параметри окремих зразків в плазмі крові були стисло викладені під час лікування. Концентрації в плазмі крові узагальнено за методом лікування та часом. Окремі та середні концентрації у плазмі крові, а також графіки концентрації у плазмі крові для всіх добровольців в залежності від часових профілів були графічно відображені для кожного методу лікування.</p> <p>Описова статистика: Кількість спостережень (N), середнє значення, СВ, коефіцієнт варіації (КВ [%]) та діапазон (мінімальний [мін] та максимальний [макс.]), медіану та середнє геометричне розраховували в кожен момент часу відбору проб та для кожного методу лікування з метою визначення окремих концентрацій досліджуваного препарату у плазмі крові. N, середнє значення, СВ, КВ (%), діапазон (мін. та макс.), медіану та середнє геометричне були розраховані для визначення AUC_{0-t} (нг·г/мл), AUC_{0-inf} (нг·г/мл), C_{max} (нг/мл), T_{max} (год), K_{el}, $T_{1/2el}$, залишкової площі, K_{el} нижня та K_{el} верхня.</p> <p>ФК параметри референтного препарату (Глюкофаж®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг) у цьому дослідженні використовувались як референтні параметри. ФК параметри досліджуваного препарату порівнювали з ФК параметрами референтного препарату, отриманими щодо кожного випадково обраного добровольця. Використовуючи методи побудови загальної лінійної моделі (GLM) в SAS®, дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили на неперетворених K_{el} та $T_{1/2el}$ та на логарифмічно перетворених AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} на рівні значущості 0,05. Фактори, включені в модель, включали послідовність, добровольця (послідовність), період та лікування. Наостанок також були визначені інтер- і інтрасуб'єктні КВ. Про T_{max} повідомляли за допомогою дескриптивних методів.</p> <p>Співвідношення середніх значень (A/B) та 90% геометричного довірчого інтервалу для відношення середніх значень на підставі середніх значень, отриманих методом найменших квадратів в аналізі ANOVA логарифмічно перетворених даних, розраховували для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}.</p>																																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні параметри були вказані з використанням діапазону, середнього значення, медіани та стандартного відхилення (СВ). Були представлені вихідні характеристики добровольців, щоб оцінити, чи був досягнутий належний баланс після рандомізації, але чи не планувалися статистичні тести.</p> <p>Описова статистика демографічних даних добровольців для оцінки безпеки (N = 30).</p>																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Категорія</th> <th></th> <th>Добровольці для оцінки безпеки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>Середнє значення ± СВ</td> <td>44 ± 14</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Діапазон</td> <td>25 - 69</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіана</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Вікові групи</td> <td><18</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>18-40</td> <td>16 (53,3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>41-64</td> <td>11 (36,7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>65-75</td> <td>3 (10,0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td>Жінки</td> <td>12 (40,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Категорія		Добровольці для оцінки безпеки	Вік (років)	Середнє значення ± СВ	44 ± 14		Діапазон	25 - 69		Медіана	39		n	30	Вікові групи	<18	0		18-40	16 (53,3%)		41-64	11 (36,7%)		65-75	3 (10,0%)		>75	0	Стать	Жінки	12 (40,0%)
Категорія		Добровольці для оцінки безпеки																																
Вік (років)	Середнє значення ± СВ	44 ± 14																																
	Діапазон	25 - 69																																
	Медіана	39																																
	n	30																																
Вікові групи	<18	0																																
	18-40	16 (53,3%)																																
	41-64	11 (36,7%)																																
	65-75	3 (10,0%)																																
	>75	0																																
Стать	Жінки	12 (40,0%)																																

	Чоловіки	18 (60,0%)
Раса	Монголоїдна раса	1 (3,3%)
	Негроїдна раса/афро-американці	0
	Європеїдна раса	29 (96,7%)
	Інша	0
Етнічна група	Не є латиноамериканцями	29 (96,7%)
	Латиноамериканці	1 (3,3%)
Зріст (см)	Середнє значення ± СВ	167,7 ± 9,3
	Діапазон	149,5 – 191,0
	Медіана	167,3
	11	30
Маса тіла (кг)	Середнє значення ± СВ	68,13 ± 10,24
	Діапазон	49,30 – 85,70
	Медіана	66,95
	11	30
ІМТ (кг/м ²)	Середнє значення ± СВ	24,19 ± 2,92
	Діапазон	18,56-29,75
	Медіана	23,47
	11	30

ІМТ: індекс маси тіла; n: Кількість спостережень; СВ: Стандартне відхилення. Інше: представники інших рас, американські індіанці або корінне населення Аляски, корінні гавайці або мешканці інших країн Тихоокеанського регіону.

20. Результати ефективності

Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки 90% геометричні довірчі інтервали для AUC_{0-t} та C_{max} знаходились у межах діапазону прийнятності.

Підсумок коефіцієнтів та 90% довірчих інтервалів Порівняння методів лікування метформіном

Параметр	Лікування	Порівняння	Співвідношення ¹	90% геометричний ДІ		Коефіцієнт варіації між добровольцями	Коефіцієнт варіації між добровольцями
				Нижній	Верхній		
AUC _{0-t}	Досліджуван	Референтни	100,17%	97,93%	102,46	4,95%	22,35%
	ий ЛЗ (А) -	ий ЛЗ (В)			%		
AUC _{0-inf}	Досліджуван	Референтни	100,13%	97,82%	102,49	5,10%	22,67%
	ий ЛЗ (А) -	ий ЛЗ (В)			%		
C _{max}	Досліджуван	Референтни	100,88%	97,36%	104,53	7,79%	21,27%
	ий ЛЗ (А) -	ий ЛЗ (В)			%		

¹ Обчислюється з використанням середніх квадратичних значень за формулою: X 100.

² 90% геометричний ДІ за допомогою логарифмічно перетворених даних.

21. Результати безпеки

Всього під час дослідження відмічалось 10 НЯ після прийому дози. Під час цього дослідження не повідомлялося про смерть, серйозні або значні НЯ.

Тяжкість:

З 10 зареєстрованих НЯ після прийому дози 8 оцінювали як НЯ легкого ступеня, а 2 - як помірного ступеня.

Взаємозв'язок:

Підозрювалось, що дев'ять (9) НЯ були пов'язані з досліджуваним препаратом: 4 НЯ відмічали 14,3% (n = 4) з 28 добровольців, які отримували лікування А (досліджуваним препаратом), (підвищення рівня аланінамінотрансферази [1], біль у спині [1] і головний біль [2]); 5 НЯ відмічали 6,7% (n = 2) з 30 добровольців, які отримували лікування В (референтним препаратом), (дискомфорт у животі [1], біль у животі [2], діарея [1] та нудота [1]).

	<p>Підозрювалось, що одне (1) НЯ не було пов'язане з досліджуваним препаратом.</p> <p>Найпоширеніші НЯ включали: «головний біль» (повідомлялося тричі під час дослідження; 30,0% НЯ) та «біль у животі» (повідомлялося про 2 випадки під час дослідження; 20,0% НЯ). Про всі інші НЯ повідомляли лише один раз.</p> <p>Обидва методи лікування переносились однаково.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Відповідно до Керівництва з дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **); EMA, 2010, якщо застосовано кілька дозувань досліджуваного продукту, достатньо встановити біоеквівалентність лише за найнижчим дозуванням, залежно від різних критеріїв, описаних у Настанові (4.1.6. Дозування, яке необхідно дослідити):</p> <p>«Нелінійна фармакокінетика...»</p> <p>Для препаратів із менш ніж пропорційним збільшенням АUC зі збільшенням дози в діапазоні терапевтичних доз біоеквівалентність у більшості випадків повинна бути встановлена як для найвищої, так і для найнижчої концентрації (або дозування в лінійному діапазоні), тобто в цій ситуації необхідні два дослідження біоеквівалентності.</p> <p>Якщо нелінійність не спричинена обмеженою розчинністю (виконано), а через, наприклад, насичення транспортерів поглинання (виконано) і за умови, що умови від а) до d) (загальні критерії біоєвейверу) виконуються, а досліджуваний та референтний продукти не містять жодних допоміжних речовин, які можуть впливати на шлунково-кишковий тракт або рухливість транспортних білків (виконано), достатньо продемонструвати біоеквівалентність на найнижчому дозуванні (або силі в лінійному діапазоні)...»</p> <p>Для досліджуваного продукту виконуються загальні вимоги біоєвейверу Європейської настанови щодо дослідження біоеквівалентності:</p> <ol style="list-style-type: none"> різні дозування досліджуваного продукту виготовляються за одним і тим самим виробничим процесом; якісний склад різних дозувань досліджуваного продукту є одним і тим самим; склад різних дозувань досліджуваного продукту кількісно пропорційний, співвідношення між кількістю кожної з допоміжних речовин та кількістю діючої речовини є одним і тим самим для всіх дозувань; відповідні дані розчинення <i>in vitro</i> підтверджують адекватність відмови від додаткового тестування біоеквівалентності <i>in vivo</i>. <p>Як було продемонстровано в кількох клінічних дослідженнях, метформін має сублінійну фармакокінетику в діапазоні терапевтичних доз. Крім того, метформін має високу розчинність. Таким чином, ця нелінійність не спричинена обмеженою розчинністю, а має бути наслідком насиченості переносників поглинання, таких як переносник моноамінів плазматичної мембрани або переносник органічних катіонів.</p> <p>Досліджуваний та референтний препарати містять такі допоміжні речовини: повідон К 90, магнію стеарат, гіпромелозу, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000. Невідомо, щоб ці звичайні допоміжні речовини впливали на моторику шлунково-кишкового тракту або транспортні білки.</p> <p>У цій ситуації в Настанові зазначено, що достатньо продемонструвати біоеквівалентність при найнижчій концентрації.</p> <p>Підсумовуючи вищесказане, використання найменшої концентрації метформіну (500 мг) у дослідженні біоеквівалентності є виправданим.</p> <p>На підставі результатів дослідження біоеквівалентності можна зробити висновок, що досліджуваний препарат (метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг виробництва HEXAL AG, Німеччина) є біоеквівалентним за швидкістю та</p>

ступенем абсорбції референтному препарату (Глюкофаж®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг виробництва Merck Pharma GmbH, Австрія) при прийомі одноразової дози 1 x 500 мг в умовах натще.
Обидва препарати були порівняними за кількістю та типом НЯ. Таким чином, досліджуваний препарат в більш високих дозуваннях (850 та 1000 мг) є біоеквівалентним за швидкістю та ступенем абсорбції референтному препарату (Глюкофаж®).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

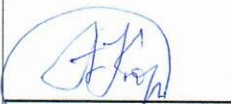




Боголепов А.А.

Ст. фахівець департаменту з регуляторних питань

(П. І. Б.)



(підпис)

Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів А.В. Корновська

(П. І. Б.)