

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-PR-МІЛІ-500 МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750 МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000, таблетки пролонгованої дії по 500 мг, 750 мг, 1000 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.
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: in vitro	—

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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-PR-МІЛІ-500 МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750 МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000, таблетки пролонгованої дії по 500 мг, 750 мг, 1000 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 500 мг/750 мг/1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще та за умов прийому їжі. 500 мг: Protocol No: 547-17(Fasting), Protocol No: 548-17(Fed). 750 мг: Protocol No: 545-17(Fasting), Protocol No: 546-17(Fed). 1000 мг: Protocol No: 543-17(Fasting), Protocol No: 544-17(Fed).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності

7. Період проведення клінічного випробування	<p>Клінічна фаза:</p> <p>Метформіну гідрохлорид 500 мг: натще : група-I: 29.11.2017 і група-II: 09.12.2017 – 19.12.2017 за умов прийому їжі: група-I: 12.12.2017 і група-II: 16.12.2017 – 26.12.2017</p> <p>Метформіну гідрохлорид 750 мг: натще : 13.11.2017 – 23.11.2017 за умов прийому їжі: група-I: 23.11.2017 і група-II: 27.11.2017 – 07.12.2017</p> <p>Метформіну гідрохлорид 1000 мг: натще : 14.09.2017 – 24.09.2017 за умов прийому їжі: 01.11.2017 – 11.11.2017</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	<p>Метформіну гідрохлорид 500 мг: натще – 40 і за умов прийому їжі – 40</p> <p>Метформіну гідрохлорид 750 мг: натще - 40 і за умов прийому їжі – 40</p> <p>Метформіну гідрохлорид 1000 мг: натще - 40 і за умов прийому їжі – 40</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг/750 мг/1000 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 500 мг/750 мг/1000 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому натще та за умов прийому їжі у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг/750 мг/1000 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому натще та за умов прийому їжі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, однодозове скорочене перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями. 2 послідовності були наступними: TR і RT, де обидва досліджувані лікарські засоби приймали натще після нічного голодування протягом мінімум 10 годин.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження.

	<ul style="list-style-type: none"> Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000, таблетки пролонгованої дії по 500 мг, 750 мг, 1000 мг Спосіб застосування – пероральний . Вміст діючої речовини – Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 500 mg : 96.40% Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 750 mg : 100.10 Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 1000 mg: 99.30%
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Спосіб застосування – пероральний . Вміст діючої речовини – Glucophage® SR 500 mg : 103.10% Glucophage® SR 750 mg : 100.10% Glucophage® SR 1000 mg : 99.80%
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Шість учасників отримували супутні лікарські засоби під час моніторингу побічних реакцій (ПР) і всі ці ЛЗ не мали лікарських взаємодій та жодного прямого впливу на результати дослідження.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 6.3, а статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3.</p> <p>Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $T_{1/2}$, Kel і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 500 мг – за умов прийому натще Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 29,7 років, 169,39 см, 66,506 кг та 23,009 кг/м², відповідно.</p> <p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 750 мг – за умов прийому натще Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 29,9 років, 166,98 см, 65,547 кг та 23,537 кг/м², відповідно.</p> <p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг – за умов прийому натще Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,7 років, 168,3 см, 62,8 кг та 22,2 кг/м², відповідно.</p> <p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 500 мг – за умов прийому їжі Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,7 років, 167,14 см, 67,042 кг та 23,961 кг/м², відповідно.</p> <p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 750 мг – за умов прийому їжі Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження (група 1: 27 суб'єктів і група 2: 13 суб'єктів). Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 32,0 років, 167,70 см, 66,246 кг та 23,554 кг/м², відповідно.</p> <p>Для метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг – за умов прийому їжі Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,5 років, 168,64 см, 67,61 кг та 23,707 кг/м², відповідно.</p>																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг (за умов прийому натще) Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=38)</p> <table border="1" data-bbox="454 1702 1508 2072"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (Одиниці)</th> <th colspan="2">Знач. найменш. квадратів</th> <th colspan="2">Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів</th> <th rowspan="2">Відношення T*/R** (%)</th> <th rowspan="2">Межі довірчого інтервалу 90% (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньосуб'єктний CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>T*</th> <th>R**</th> <th>T*</th> <th>R**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lp (C_{max}) (нг/мл)</td> <td>6.878 9</td> <td>6.790 9</td> <td>971.5 32</td> <td>889.7 08</td> <td>109.20</td> <td>103.14 % - 115.61 %</td> <td>14.82 %</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)	T*	R**	T*	R**	Lp (C _{max}) (нг/мл)	6.878 9	6.790 9	971.5 32	889.7 08	109.20	103.14 % - 115.61 %	14.82 %	100.0
Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)					Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)											
	T*	R**	T*	R**																			
Lp (C _{max}) (нг/мл)	6.878 9	6.790 9	971.5 32	889.7 08	109.20	103.14 % - 115.61 %	14.82 %	100.0															

L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	9.107 8	9.084 1	9025. 213	8814. 237	102.39	94.15 % - 111.36 %	21.93 %	99.59
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	9.117 1	9.092 8	9109. 437	8891. 347	102.45	94.22 % - 111.40 %	21.88 %	99.60

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг (за умов прийому їжі)

Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=39)

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L_n (C_{max}) (нг/мл)	7.073 5	7.002 0	1180. 298	1098. 821	107.41	102.44 - 112.64	12.47	100.00
L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	9.471 2	9.539 2	12980 .722	13893 .185	93.43	86.98 - 100.36	18.88	99.95
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	9.480 6	9.547 5	13102 .446	14009 .443	93.53	87.15 - 100.37	18.64	99.96

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 750 мг (за умов прийому натще)

Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=39)

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L_n (C_{max}) (нг/мл)	6.784 2	6.821 6	883.7 91	917.4 30	96.33	90.86 - 102.13	15.39	100.00

L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	9.101 9	9.026 2	8971. 970	8317. 984	107.86	97.77 - 118.99	26.13	98.07
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	9.111 7	9.035 6	9061. 098	8396. 429	107.92	97.92 - 118.94	25.86	98.23

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 750 мг (за умов прийому їжі)

Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=37)

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L_n (C _{max}) (нг/мл)	6.611 7	6.685 0	743.7 43	800.2 86	92.93	88.72 - 97.35	11.86	100.0
L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	9.074 4	9.076 7	8728. 831	8748. 811	99.77	93.52 - 106.44	16.58	99.99
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	9.083 7	9.084 3	8810. 539	8816. 196	99.94	93.71 - 106.58	16.48	99.99

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 500 мг (за умов прийому натще)

Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=37)

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L_n (C _{max}) (нг/мл)	6.315 4	6.438 6	553.0 15	625.5 12	88.41	83.86 - 93.20	13.46	100.00

L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	8.443 6	8.577 2	4645. 391	5309. 216	87.50	81.37 - 94.09	18.59	99.94
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	8.463 2	8.592 1	4737. 184	5388. 660	87.91	81.87 - 94.39	18.20	99.95

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

Метформіну гідрохлориду, таблетки пролонгованої дії, 500 мг (за умов прийому їжі)

Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньособ'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=39)

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньособ'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L_n (C_{max}) (нг/мл)	6.388 3	6.535 4	594.8 46	689.1 42	86.32	80.85 - 92.15	17.23	99.99
L_n (AUC _{0-t}) (год*нг/ мл)	9.023 1	8.907 2	8292. 052	7384. 749	112.29	105.94 - 119.01	15.31	100.00
L_n (AUC _{0-inf}) (год*нг/ мл)	9.040 3	8.916 1	8436. 491	7450. 980	113.23	106.78 - 120.06	15.21	100.00

* Досліджуваний лікарський засіб

** Референтний лікарський засіб

21. Результати безпеки Усі 40 зареєстрованих суб'єктів були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ (ЕКГ робили лише під час скринінгу). Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій. Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.

22. Висновок (заключення) **Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг за умов прийому натще**
90 % довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/

референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 %.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще.

Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг за умов прийому їжі

90 % довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 %.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.

Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії, 750 мг за умов прийому натще

90% довірчих інтервалів для первинних фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}) були в межах діапазону біоеквівалентності: від 80,00% до 125,00% для метформіну.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т) таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з референтним лікарським засобом (R) таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще.

Метформіну гідрохлорид, таблетки пролонгованої дії, 750 мг за умов прийому їжі

90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками

продовженої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 37 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.

Метформіну гідрохлорид, таблетки продовженої дії, 500 мг за умов прийому натще

90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки продовженої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками продовженої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще.

Метформіну гідрохлорид, таблетки продовженої дії, 500 мг за умов прийому їжі

90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки продовженої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Daman для компанії Celogen Lifescience and Technologies Pvt Ltd., Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками продовженої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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

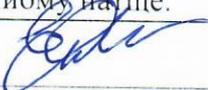
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще. 1000 мг: Protocol No: 543-17(Fasting).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 1000 мг: натще : 14.09.2017 – 24.09.2017
8. Країни, де проводилося клінічне	Індія

випробування	
9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 1000 мг: натще - 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду 1000 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому натще та за умов прийому їжі у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду 1000 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування,	МЕТФОРМІН-PR-МЛП-1000, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг Спосіб застосування – пероральний.

сила дії	<p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 1000 mg: 99.30%</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Glucophage® SR 1000 mg : 99.80%</p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів за винятком учасника № 31, який 15 вересня 2017 р. отримав ондансетрон у зв'язку із виникненням побічної реакції.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, K_{el} і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,7 років, 168,3 см, 62,8 кг та 22,2 кг/м ² , відповідно.
20. Результати	Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення

ефективності	найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньособ'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=38)								
	Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T^*/R^{**} (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосо- б'єктний CV (%)	Потуж- ність (%)
		T^*	R^{**}	T^*	R^{**}				
	$L_n (C_{max})$ (нг/мл)	6.8789	6.7909	971.532	889.708	109.20	103.14% - 115.61%	14.82%	100.0
	$L_n (AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)	9.1078	9.0841	9025.21 3	8814.23 7	102.39	94.15% - 111.36%	21.93%	99.59
$L_n (AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)	9.1171	9.0928	9109.43 7	8891.34 7	102.45	94.22% - 111.40%	21.88%	99.60	
	* Досліджуваний лікарський засіб ** Референтний лікарський засіб								
21. Результати безпеки	<p>Усі зареєстровані суб'єкти були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій.</p> <p>Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.</p>								
22. Висновок (заключення)	<p>90 % довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}, були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 %.</p> <p>На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому нагале.</p>								

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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-PR-МІЛІ-1000
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000, таблетки пролонгованої дії по 1000 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі. 1000 мг: Protocol No: 544-17(Fed).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 1000 мг: за умов прийому їжі: 01.11.2017 – 11.11.2017
8. Країни, де проводилося клінічне	Індія

випробування	
9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 1000 мг: за умов прийому їжі – 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду 1000 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 1000 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому натще та за умов прийому їжі у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду 1000 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому за умов прийому їжі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб,	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-1000 , таблетки пролонгованої дії 1000 мг Спосіб застосування – пероральний .

спосіб застосування, сила дії	<p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 1000 mg: 99.30%</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Glucophage® SR 1000 mg : 99.80%</p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, K_{el} і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження.</p> <p>Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,5 років, 168,64 см, 67,61 кг та 23,707 кг/м², відповідно.</p>
20. Результати ефективності	Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%.

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірного інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктивний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
	Lp (C_{max}) (нг/мл)	7.0735	7.0020	1180.298				
Lp (AUC_{0-t}) (год*нг/мл)	9.4712	9.5392	12980.722	13893.185	93.43	86.98 - 100.36	18.88	99.95
Lp (AUC_{0-inf}) (год*нг/мл)	9.4806	9.5475	13102.446	14009.443	93.53	87.15 - 100.37	18.64	99.96

* Досліджуваний лікарський засіб
** Референтний лікарський засіб

21. Результати безпеки

Усі зареєстровані суб'єкти були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ.

Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій. Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.

22. Висновок (заключення)

90 % довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}, були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 %.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 1000 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 1000 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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-PR-МІЛІ-750
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, таблетки пролонгованої дії по 750 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще. 750 мг: Protocol No: 545-17(Fasting)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 750 мг: натще : 13.11.2017 – 23.11.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 750 мг: натще - 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду, 750 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 750 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому натще у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду, 750 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, таблетки пролонгованої дії по 750 мг Спосіб застосування – пероральний.

	<p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 750 mg : 100.10</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Glucophage® SR 750 mg : 100.10%</p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, Kel і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 29,9 років, 166,98 см, 65,547 кг та 23,537 кг/м ² , відповідно.
20. Результати ефективності	Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%.

Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктивний CV (%)	Потужність (%)
	T*	R**	T*	R**				
L _n (C _{max}) (нг/мл)	6.7842	6.8216	883.791	917.430	96.33	90.86 - 102.13	15.39	100.00
L _n (AUC _{0-t}) (год*нг/мл)	9.1019	9.0262	8971.970	8317.984	107.86	97.77 - 118.99	26.13	98.07
L _n (AUC _{0-inf}) (год*нг/мл)	9.1117	9.0356	9061.098	8396.429	107.92	97.92 - 118.94	25.86	98.23

* Досліджуваний лікарський засіб
** Референтний лікарський засіб

21. Результати безпеки

Усі 40 зареєстрованих суб'єктів були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ (ЕКГ робили лише під час скринінгу). Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій. Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.

22. Висновок (заклучення)

90% довірчих інтервалів для первинних фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}) були в межах діапазону біоеквівалентності: від 80,00% до 125,00% для метформіну. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (T) таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, є біоеквівалентними у порівнянні з референтним лікарським засобом (R) таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 39 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(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-PR-МІЛІ-750
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, таблетки пролонгованої дії по 750 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі. 750 мг: Protocol No: 546-17(Fed).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 750 мг: за умов прийому їжі: група-I: 23.11.2017 і група-II: 27.11.2017 – 07.12.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 750 мг: за умов прийому їжі – 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду, 750 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 750 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому їжі у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду, 750 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому їжі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-750, таблетки пролонгованої дії по 750 мг Спосіб застосування – пероральний.

	<p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 750 mg : 100.10</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Glucophage® SR 750 mg : 100.10%</p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів за винятком учасника № 23, який 1 грудня 2017 р. отримав ондансетрон 4 мг.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, K_{el} і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження (група 1: 27 суб'єктів і група 2: 13 суб'єктів). Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 32,0 років, 167,70 см, 66,246 кг та 23,554 кг/м ² , відповідно.
20. Результати	Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення

ефективності	найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=37)								
	Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/ R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктивний CV (%)	Потужність (%)
		T*	R**	T*	R**				
	$L_p (C_{max})$ (нг/мл)	6.6117	6.6850	743.743	800.286	92.93	88.72 - 97.35	11.86	100.0
	$L_p (AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)	9.0744	9.0767	8728.83 1	8748.81 1	99.77	93.52 - 106.44	16.58	99.99
$L_p (AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)	9.0837	9.0843	8810.53 9	8816.19 6	99.94	93.71 - 106.58	16.48	99.99	
* Досліджуваний лікарський засіб ** Референтний лікарський засіб									
21. Результати безпеки	<p>Усі 40 зареєстрованих суб'єктів були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ (ЕКГ робили лише під час скринінгу).</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій.</p> <p>Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.</p>								
22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/ референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}, були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну.</p> <p>На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 750 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 750 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у 37 здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.</p>								

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Срмошина Олена Дмитрівна

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-PR-МІЛІ-500
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, таблетки пролонгованої дії по 500 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі. Protocol No: 548-17(Fed).
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 500 мг: за умов прийому їжі: група-I: 12.12.2017 і група-II: 16.12.2017 – 26.12.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 500 мг: за умов прийому їжі – 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 500 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому їжі у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому їжі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, таблетки пролонгованої дії по 500 мг Спосіб застосування – пероральний.

	<p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 500 mg : 96.40%</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини –</p> <p>Glucophage® SR 500 mg : 103.10%</p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів за винятком учасника № 20, який 13 грудня 2017 р. отримав ондансетрон для ін'єкцій 2 мг/мл внутрішньовенно та ранітидин (Рантак) 25 мг/мл внутрішньовенно.</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, Kel і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження.</p> <p>Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 30,7 років, 167,14 см, 67,042 кг та 23,961 кг/м², відповідно.</p>

20. Результати ефективності	<p>Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=39)</p>																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (Одиниці)</th> <th colspan="2">Знач. найменш. квадратів</th> <th colspan="2">Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів</th> <th rowspan="2">Відношення T*/R** (%)</th> <th rowspan="2">Межі довірчого інтервалу 90% (%)</th> <th rowspan="2">Внутрішньосуб'єктний CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>T*</th> <th>R**</th> <th>T*</th> <th>R**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$L_n(C_{max})$ (нг/мл)</td> <td>6.3883</td> <td>6.5354</td> <td>594.846</td> <td>689.142</td> <td>86.32</td> <td>80.85 - 92.15</td> <td>17.23</td> <td>99.99</td> </tr> <tr> <td>$L_n(AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)</td> <td>9.0231</td> <td>8.9072</td> <td>8292.052</td> <td>7384.749</td> <td>112.29</td> <td>105.94 - 119.01</td> <td>15.31</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>$L_n(AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)</td> <td>9.0403</td> <td>8.9161</td> <td>8436.491</td> <td>7450.980</td> <td>113.23</td> <td>106.78 - 120.06</td> <td>15.21</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Досліджуваний лікарський засіб ** Референтний лікарський засіб</p>	Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)	T*	R**	T*	R**	$L_n(C_{max})$ (нг/мл)	6.3883	6.5354	594.846	689.142	86.32	80.85 - 92.15	17.23	99.99	$L_n(AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)	9.0231	8.9072	8292.052	7384.749	112.29	105.94 - 119.01	15.31	100.00	$L_n(AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)	9.0403	8.9161	8436.491	7450.980	113.23	106.78 - 120.06	15.21	100.00
Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T*/R** (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)					Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)																													
	T*	R**	T*	R**																																					
$L_n(C_{max})$ (нг/мл)	6.3883	6.5354	594.846	689.142	86.32	80.85 - 92.15	17.23	99.99																																	
$L_n(AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)	9.0231	8.9072	8292.052	7384.749	112.29	105.94 - 119.01	15.31	100.00																																	
$L_n(AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)	9.0403	8.9161	8436.491	7450.980	113.23	106.78 - 120.06	15.21	100.00																																	
21. Результати безпеки	<p>Усі 40 зареєстрованих суб'єктів були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ (ЕКГ робили лише під час скринінгу). Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій. Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.</p>																																								
22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}, були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну.</p> <p>На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому їжі.</p>																																								

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Єрмошина Олена Дмитрівна
 (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-PR-МІЛІ-500
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	ДжіПАКС Фармасьютикалс Прайвет Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, таблетки пролонгованої дії по 500 мг №28, являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями, в якому порівнювали таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedford Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще. 500 мг: Protocol No: 547-17(Fasting)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: Метформіну гідрохлорид 500 мг: натще : група-I: 29.11.2017 і група-II: 09.12.2017 – 19.12.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	Метформіну гідрохлорид 500 мг: натще – 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: порівняти швидкість і ступінь всмоктування разової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва компанії Celogen Generics Pvt Ltd, Індія, з лікарським засобом Glucophage® SR, 500 мг, таблетки пролонгованої дії (метформіну гідрохлорид) вироблено для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Великобританія за умов прийому натще у здорових дорослих суб'єктів в ході рандомізованого перехресного дослідження.</p> <p>Додаткова мета: оцінити безпеку та переносимість одноразової дози метформіну гідрохлориду, 500 мг, таблетки пролонгованої дії при прийомі здоровими дорослими суб'єктами за умов прийому натще</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, двоперіодне, двостороннє, перехресне дослідження оральної біоеквівалентності з двома послідовностями у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники надали письмову інформовану згоду. • Учасники були здоровими дорослими чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно). • Учасники мали індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–30,0 кг/м² з масою тіла щонайменше 50 кг. • Учасники мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. та нижньою межею більше або рівною 110 мм рт. ст. А діастолічний артеріальний тиск учасників дослідження мав мати верхню межу менше 90 мм рт. ст. і нижню межу, яка більше або дорівнює 70 мм рт. ст. • Учасники мали ЧСС не менше 60 уд./хв. і не більше 100 уд./хв. і частоту дихання не менше 14/хв. і не більше 18/хв. • Учасники мали нормальний стан здоров'я, що підтверджували дані їхнього анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому дози в періоді-I дослідження. • Учасники мали нормальні ЕКГ, рентген грудної клітки та життєво важливі показники організму. • Учасники, які не курять і не вживають алкоголь. • Доступність добровольця протягом усього періоду дослідження та його готовність дотримуватися вимог протоколу дослідження, підтверджена письмовою інформованою згодою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>МЕТФОРМІН-PR-МІЛІ-500, таблетки пролонгованої дії по 500 мг Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – Metformin Hydrochloride prolonged release Tablets 500 mg : 96.40%</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Спосіб застосування – пероральний . Вміст діючої речовини – Glucophage® SR 500 mg : 103.10%
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали про їхню історію прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або давніше перед датою скринінгу та отримали інструкції не проходити жодних планових хірургічних втручань та не приймати жодних ЛЗ (як рецептурних, так і безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних рецептурних лікарських засобів, за 14 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Учасників проінструктували, щоб вони не приймали жодних безрецептурних лікарських засобів, трав'яних лікарських засобів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження жоден із учасників не приймав безрецептурних лікарських засобів, рецептурних лікарських засобів і трав'яних лікарських засобів за винятком учасника № 10, який 30 листопада 2017 р. отримав ондансетрон для ін'єкцій 2 мг внутрішньовенно та учасника № 20, який 30 листопада 2017 р. отримав ранітидин таблетки, 150 мг перорально (1 раз на добу).</p> <p>Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх лікарських засобів протягом цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводять на основі 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} метформіну, отриманих після прийому одноразової дози натще/за умов прийому їжі.</p> <p>Критерії прийнятності для біоеквівалентності: 90% довірчих інтервалів різниці між середнім геометричним значення найменших квадратів на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} мають бути в межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Результати описового аналізу концентрації в плазмі (за часом і лікарським засобом) і фармакокінетичних параметрів – C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, Kel і $AUC\%Extra$ були зафіксовані для досліджуваного і референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 40 суб'єктів азійської раси було залучено до дослідження. Відповідно до протоколу, їхній середній вік, зріст, вага та ІМТ становили 29,7 років, 169,39 см, 66,506 кг та 23,009 кг/м ² , відповідно.
20. Результати ефективності	Значення найменших квадратів, середнє геометричне значення

найменших квадратів, відношення, межі довірчого інтервалу 90%, внутрішньосуб'єктна варіабельність і потужність для перетворених за логарифмом параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} метформіну (N=37)								
Параметри (Одиниці)	Знач. найменш. квадратів		Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів		Відношення T^*/R^{**} (%)	Межі довірчого інтервалу 90% (%)	Внутрішньосуб'єктний CV (%)	Потужність (%)
	T^*	R^{**}	T^*	R^{**}				
$L_n (C_{max})$ (нг/мл)	6.3154	6.4386	553.015	625.512	88.41	83.86 - 93.20	13.46	100.00
$L_n (AUC_{0-t})$ (год*нг/мл)	8.4436	8.5772	4645.39 1	5309.21 6	87.50	81.37 - 94.09	18.59	99.94
$L_n (AUC_{0-inf})$ (год*нг/мл)	8.4632	8.5921	4737.18 4	5388.66 0	87.91	81.87 - 94.39	18.20	99.95
* Досліджуваний лікарський засіб ** Референтний лікарський засіб								
21. Результати безпеки	Усі 40 зареєстрованих суб'єктів були включені в дослідження безпеки. Оцінку безпеки проводили під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом медичного огляду, реєстрації життєво важливих показників організму, самопочуття, результатів лабораторних аналізів та ЕКГ (ЕКГ робили лише під час скринінгу). Під час дослідження не було зареєстровано жодних тяжких, серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій. Досліджуваний і референтний ЛЗ виявились порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Отже, досліджуваний лікарський засіб був визнаний безпечним і таким, що добре переносився після прийому одноразової дози здоровими дорослими суб'єктами дослідження чоловічої статі.							
22. Висновок (заключення)	90% довірчих інтервалів для співвідношення досліджуваного/референтного ЛЗ середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} , були в межах діапазону біоеквівалентності: 80,00 % – 125,00 % для метформіну. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що таблетки пролонгованої дії метформіну гідрохлориду 500 мг, вироблені компанією Celogen Generics Pvt Ltd, Індія є біоеквівалентними у порівнянні з таблетками пролонгованої дії Glucophage® SR 500 мг (метформіну гідрохлорид), виробленими для компанії Merck Serono Ltd, Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham Middlesex TW14 8NX, Велика Британія у здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще.							

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(П. І. Б.)