

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

Введение:

Оценка биоэквивалентности (“фармакокинетической эквивалентности”) лекарственных средств является основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных (генерических) средств, содержащих такое же количество лекарственного вещества, как в соответствующем оригинальном лекарственном средстве. Оценка биоэквивалентности позволяет сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых лекарственных средств по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

Настоящие методические указания разработаны в соответствии со ст.21 Конституции Российской Федерации (РФ), Федеральным законом «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 №86-ФЗ, Федеральным законом «О техническом регулировании» от 27.12.2002 №184-ФЗ, Правилами клинической практики в РФ (утверждены приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.06.2003 №266, Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (редакция, одобренная 52 сессией Генеральной ассамблеи в Эдинбурге, Шотландия, 2000).

В настоящей редакции методических указаний уточнена терминология, применяемая при оценке биоэквивалентности, оговорены особенности проведения исследований лекарственных средств, прием которых может вызывать серьезные побочные эффекты, и т.д.

1. Terminology:

Биодоступность

Биодоступность - относительное количество лекарственного вещества, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания).

Абсолютная биодоступность – то же при условии, что количество лекарственного вещества, всосавшегося после внесосудистого введения в изучаемой лекарственной форме, соотносится с количеством лекарственного вещества, поступившего в системный кровоток после внутрисосудистого введения в той же дозе.

Относительная биодоступность – то же при условии, что количество лекарственного вещества, всосавшегося после внесосудистого введения изучаемого лекарственного

Introduction:

A bioequivalence (pharmacokinetic equivalence) assessment of medicinal products is a basic method of medicinal-biological control of the quality of generic drugs, which contain the same amount of active substance as the corresponding original medicinal product.

Bioequivalence assessments allow making well-founded conclusions about the quality of medicinal products, which are intended to be compared, with far less basic information and in shorter time, than usually is needed for clinical trials.

Present methodological instructions are based on cap. 21 of the Russian Federation constitution, on Federal Law “On medicinal products” N 86-FZ of June 22, 1998, on Federal Law “On technical regulation” N 184-FZ of December 27, 2002, on rules for clinical praxis in Russia Federation (stipulated/confirmed by Ministry of Health (MINZDRAV) N 266 of June 19, 2003) and on Helsinki declaration of World Medical Association from 2000 (Edinburgh, Scotland).

The present methodical instruction provides more precise definitions pertinent to the assessment of bioequivalence; additionally attention is focused on the peculiarities of the conduct of the investigations of medicinal products, the administration of which might cause serious adverse effects, etc.

1. Terminology:

Bioavailability

Bioavailability – bioavailability reflects the relative amount of unchanged active substance, which reaches the systemic circulation (“absorption grade”) in relation to the dose administered and the rate of this process (“absorption rate”).

Absolute bioavailability (in the context of the above) is the relative (dosed-adjusted) amount of the systemic availability of drug substance after an extravascular administration compared with an intravascular administration.

Relative bioavailability (in the context of the above) is the relative amount {and rate} of the systemic availability of drug substance for the extravascular administration of an investiga-

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

средства, соотносится с количеством лекарственного вещества, всосавшегося после внесосудистого введения лекарственного средства (препарат сравнения).

Биоэквивалентность

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества.

Лекарственные средства, являющиеся фармацевтически эквивалентными (одинаковое количество одного и того же лекарственного вещества в одной и той же лекарственной форме) или фармацевтически альтернативными (одно и то же лекарственное вещество в разных химических формах или в разных лекарственных формах) могут быть, а могут и не быть биоэквивалентными. Поскольку фармацевтическая эквивалентность или альтернативность не гарантирует эквивалентности фармако-кинетической, исследования фармацевтической эквивалентности не рассматриваются как альтернатива испытаниям биоэквивалентности.

С другой стороны, биоэквивалентность лекарственных средств предполагает, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, т.е. что они терапевтически эквивалентны.

2. Объекты исследований:

Объектами исследований являются воспроизведенные дозированные лекарственные средства, предназначенные для внесосудистого (прием внутрь, кожная аппликация, ректальное введение и др.), но не парентерального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением лекарственного вещества в системном кровотоке.

Оценка биоэквивалентности проводится для всех лекарственных форм, обеспечивающих немедленное или постепенное высвобождение лекарственного вещества или лекарственных веществ (для комбинированных лекарственных средств).

Исследования проводятся в том случае, когда при регистрации лекарственного средства не представлены исчерпывающие данные об его биоэквивалентности или, когда представленные данные признаны неудовлетворительными специализированной Комиссией по клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». В том случае, когда лекарственное средство не зарегистрировано в стране-производителе, необходимым условием для принятия

tional medicinal product compared with the extravascular administration of a reference medicinal product.

Bioequivalence

Two medicinal products are bioequivalent, if they show identical bioavailability of the active drug substance.

Medicinal products that are pharmaceutical equivalents (medicinal products that contain the same amount of the same active substance in the same dosage form) or pharmaceutical alternatives (medicinal products that contain the same active substance but in different chemical form or in a different formulation) are either bioequivalent or not.

Since it is not guaranteed that pharmaceutical equivalents and alternatives are pharmacokinetically equivalent, the investigation of pharmaceutical equivalence is not an alternative to the investigation of bioequivalence.

Additionally, the premise for bioequivalence testing is that bioequivalence of medicinal products guarantees the same therapeutic efficacy and safety i.e. they are therapeutic equivalents.

2. Objectives of the bioequivalence studies:

Bioequivalence studies are to be studied for generic medicinal products to be taken by extravascular non-parenteral administration (taken orally, via dermal application or rectally, etc.) on condition that their effects are mediated by the appearance of active drug substance in the systemic circulation.

Bioequivalence assessment is to be carried out for all (oral) immediate-release formulations, medicinal formulations with modified release, {transdermal therapeutic systems; rectal and vaginal suppositories} and {fixed-dose} combined medicinal products {(with regard to their lead components)}.

Investigations are to be performed when at application for marketing authorisation insufficient data on bioequivalence are available or when the related documentation is considered insufficient by the Expert Committee of Clinical Pharmacology {"Federal state institution "Scientific Center for Expertise of Medical Products" of the Federal Service On Surveillance In Healthcare And Social Development Of Russian Federation"}.

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

решения о проведении оценки биоэквивалентности в РФ является наличие положительных результатов доклинического изучения биодоступности лекарственного средства.

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующее оригинальное лекарственное средство, если оно зарегистрировано в РФ, или его аналог, биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному средству установлена ранее и который успешно применяется в медицинских учреждениях РФ. Необходимым условием приемлемости результатов оценки биоэквивалентности лекарственного средства, зарегистрированного в стране-производителе, является использование в качестве препарата сравнения оригинального лекарственного средства.

Содержание лекарственного вещества в исследуемом лекарственном средстве и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

3. Испытуемые:

Оценка биоэквивалентности всех лекарственных средств за исключением ряда психотропных, противоопухолевых и средств, применяемых при ВИЧ-инфекциях, проводится на здоровых добровольцах.

Соответствующие исследования лекарственных средств, относящихся к указанным фармакологическим группам, проводятся на больных, которым они показаны, если не рекомендовано иное Комиссией по клинической фармакологии.

В тех случаях, когда оценка биоэквивалентности таких препаратов невозможна, решение об их регистрации принимается по результатам клинических испытаний.

3.1. Критерии включения добровольцев в исследования:

В качестве здоровых добровольцев могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, отвечающие следующим критериям:

- верифицированный диагноз: «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- масса тела не выходит за пределы $\pm 15\%$ по весо-ростовому индексу Кетле;
- для женщин - отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных

If the medicinal product does not hold marketing authorisation in the country of its manufacturing, positive results from preclinical studies on bioavailability must be available for the conduct of bioequivalence investigations in the Russian Federation.

If the corresponding original {"originator"} medicinal product is registered in the Russian Federation then this product should be taken as reference. If the original {"originator"} medicinal product is not registered, then its registered generic analogue, for which bioequivalence has been demonstrated (in the past) should be taken as reference, provided it is used "successfully" in the medicinal institutions of the Russian Federation. In order to be acceptable as sufficient, this "analogue" reference should have been authorised in the country of its origin and should have been shown to be bioequivalent with the originator product.

The difference in content of active ingredient between the investigational medicinal product and the reference {"comparator"} should not exceed 5%.

3. Participants of bioequivalence studies:

Bioequivalence studies should be conducted in healthy volunteers for all medicinal products, except psychotropic drugs, oncology drugs and drugs used for HIV. Bioequivalence studies for psychotropic drugs should be carried-out in psychotic patients in remission, and for HIV drugs in HIV-infected patients.

For such medications, bioequivalence investigations should be carried-out in patients of these indications unless recommended differently by the Expert Committee of Clinical Pharmacology. In the event that such studies are not possible, decisions re. marketing authorisation are based on the outcome of clinical studies.

3.1. Criteria for subject inclusion:

Female and male healthy subjects, 18 – 45 years of age, which comply with the following criterions:

- verified (diagnosis) to be "healthy" on the basis of standard clinic, laboratory and instrumental investigation
- body weight should not exceed 15% of Kettle's weight-height index $\{=BW_{gram}/BH_{cm}\}$
- for females – negative pregnancy test and consent of practising adequate contraception methods; hormonal contraception, if used, should be withdraw not later than 2 months

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

<p>контрацептивов, они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования.</p>	<p>before beginning of BE investigation.</p>
<p>3.2. Критерии исключения добровольцев из исследований:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ отягощенный аллергологический анамнез; ○ - лекарственная непереносимость ○ хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови; ○ хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); ○ острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; ○ регулярный прием лекарственных средств менее чем за 2 недели до начала исследования; ○ прием лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования; ○ донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования; ○ прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл спирта) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами; ○ курение более 10 сигарет в день; ○ участие в I фазе клинического испытания лекарственных средств менее чем за 3 месяца до начала исследования. 	<p>3.2. Criteria of subject exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ history of {relevant} allergy ○ intolerance of medicinal products ○ chronic illnesses of cardiovascular system, bronchopneumonal, neuroendocrine system and also illnesses of gastrointestinal tract, liver, kidney, blood ○ surgery on gastrointestinal tract with exception of appendectomy ○ acute infection less than 4 weeks before beginning of trial ○ regular intake of medication within 2 weeks before beginning of trial ○ intake of any medication with marked {"relevant"} hemodynamic effect, effect on liver function and other specific medication such as barbiturates, omeprazol, cimetidin, etc. within 30 days before beginning of trial ○ donation of blood or plasma (450 mL or more) within 2 months before beginning of trial ○ intake of more than 10 Units of alcohol weekly (1 Unit of alcohol is equivalent to ½ L of beer, 200 mL wine or 50 mL ethanol) or history (in anamneses) of abuse of alcohol, {social} drugs or medications ○ smoking more than 10 cigarettes/day ○ participation in {another} phase-I clinical trial within 3 months before beginning of the {present} trial
<p>3.3. Этические аспекты оценки биоэквивалентности: Участие здоровых испытуемых и больных в оценке биоэквивалентности лекарственных средств является добровольным. Доброволец (волонтер) имеет право отказаться от участия в проводимых исследованиях на любой его стадии. Этические нормы</p>	<p>3.3. Ethic aspects of BE assessments: Participation of healthy subjects and patients in bioequivalence trials {"assessments"} is voluntary. Volunteers can withdraw from the study at any time {"in any phase of the trial"}. The ethical principles pertinent to bioequivalence studies are regulated by the respective</p>

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

проведения оценки биоэквивалентности регламентированы соответствующими документами. Этическую экспертизу клинической оценки биоэквивалентности лекарственных средств проводит Комитет по этике при федеральном органе контроля качества лекарственных средств. Добровольцы, включенные в исследование, подписывают письменное информированное согласие, один экземпляр которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в оценке биоэквивалентности лекарственного средства» (Приложения 1 и 2).

3.4. Группа исследователей-клиницистов:

Для проведения исследования выделяются сотрудники, контролирующие состояние здоровья добровольцев, соблюдение режима, организацию питания, установку катетеров, отбор образцов крови и их обработку; оказывающие при необходимости экстренную медицинскую помощь. В состав группы обязательно должны входить врач-исследователь (1-2) и медицинская сестра (1-2).

3.5. Формирование банка добровольцев:

Банк добровольцев формируется в соответствии с критериями включения в исследование и исключения из исследования, указанными в разделах 3.1 и 3.2.

В беседе с врачом-исследователем доброволец должен получить следующую информацию:

- цель исследования;
- наличие разрешения на проведение исследования;
- длительность исследования;
- условия отбора проб крови;
- условия, в которых будет находиться доброволец во время исследований, пищевом и водном режиме;
- ограничения в приеме лекарств во время исследования;
- возможность оказания медицинской помощи во время и после исследований;
- условия страхования и вознаграждения.

Если доброволец включается в банк данных, на него заводится индивидуальная

documents. Bioequivalence studies are subject to the ethical expertise {review and approval} by the Ethics Committee of the Federal Body of Quality Control of Medicinal Products.

Volunteers, who were enrolled into a bioequivalence trial, sign informed consent. One copy of {the signed consent form} remains with the volunteer. Volunteers also are provided with a copy of the information form (“Information for volunteers who participate in bioequivalence trials” - Appendix 1 & 2).

3.4. Investigators:

For the conduct of bioequivalence trials, personnel should be assigned for the surveillance of the volunteer’s health, for adherence with the study schedule (“regime”), catering {“provision of food”}, positioning of catheters, sampling of blood and handling of the samples, and provision of emergency medical care. The study team for a bioequivalence trial should consist of physician-investigator (1-2) and medical study nurse (1-2).

3.5. Foundation of volunteer’s database:

A volunteer database is built based on the inclusion and exclusion criteria of sections 3.1 and 3.2.

{In order to be included into the database} the subjects should be provided by the investigator with following {general non-study specific} information:

- Objective of the trial
- Information that the clinical trial has been approved for conduct
- Duration of the trial
- Conditions of blood sampling
- Study conditions (time schedule, directives and instructions regarding meals and beverages)
- Restrictions with regard to the use of any {other} medication (co-medication) during the trial
- Provisions for medicinal care {“help”} during and after the trial
- Conditions of insurance and compensation

Once a volunteer has been included into the database, an individual dossier {“card”} is kept

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

<p>карта, где указываются:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Ф.И.О., возраст, адрес, телефон, паспортные данные;○ медицинский анамнез (с указанием хронических заболеваний и аллергологический анамнез);○ перенесенные заболевания, по поводу которых доброволец находился на стационарном лечении. <p>В индивидуальной карте регистрируется участие добровольца во всех клинических исследованиях лекарственных средств.</p>	<p>with the following information:</p> <ul style="list-style-type: none">○ volunteer's name, age, address, telephone number, passport data○ medical anamneses (with indication of chronic illnesses and allergologic anamneses)○ previous illnesses, which required volunteer's hospitalisation <p>In this individual dossier, records are kept about all participations in clinical trials.</p>
<p><u>3.6. Формирование группы добровольцев для проведения оценки биоэквивалентности конкретного лекарственного средства:</u></p> <p>За 1 неделю до начала испытаний добровольцы, привлекаемые к исследованиям конкретного лекарственного средства, приглашаются в исследовательский центр. Врач-исследователь проводит с ними беседу, в ходе которой повторно собирается медицинский анамнез и проводится оценка соответствия добровольцев критериям включения в исследование (в соответствии с пп. 3.1 и 3.2.).</p> <p>Затем добровольцу предоставляется информация о:</p> <ul style="list-style-type: none">○ фармакологической группе, к которой относится исследуемое лекарственное средство;○ механизме его действия;○ показаниях к применению лекарственного средства;○ возможных нежелательных эффектах;○ пути введения и дозе;○ режиме питания перед началом исследования;○ режиме дня во время проведения исследования;○ времени прибытия в исследовательский центр;○ длительности исследования;○ размере вознаграждения за участие в исследовании;○ условиях страхования, компенсации и лечения в случае причинения ущерба	<p><u>3.6. Constitution of the group of volunteers for the conduct of a specific bioequivalence assessment:</u></p> <p>One week before of beginning a specific bioequivalence trial, the volunteers are invited to the investigational site. The physician-Investigator interviews repeating the medical anamneses and assessment of compliance with the eligibility criterion is repeated (in accordance to 3.1 and 3.2).</p> <p>Then the volunteers get the information about:</p> <ul style="list-style-type: none">○ pharmacological class, to which the investigational product belongs○ mechanism of action○ indications of the medicinal product○ possible adverse effects○ administration (route and dose)○ meal schedule prior to admission○ schedule during the trial days○ time of arrival at the trial site {for admission}○ duration of the trial○ remuneration for participating in the trial○ conditions of insurance, compensation and treatment in the event of damage to the sub-

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

<p>здоровью в связи с проведением исследования.</p> <p>Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь, как во время, так и после проведения исследования, а так же о том, что информация о нем, полученная в ходе исследования, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен подписать «Информированное согласие добровольца», копия которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в оценке биоэквивалентности лекарственного средства»</p>	<p>ject's health caused by participation in the trial</p> <p>The volunteer is ensured that he will receive qualified medical care during and after the bioequivalence trial as needed. He is also ensured that all information gained during the trial will be kept confidential.</p> <p>Subsequently, the volunteer should provide consent by signing the "Informed consent of volunteer" form, a copy of which is handed out to the volunteer along with a copy of the "The information for volunteers participating in a bioequivalence trial of medicinal products".</p>
<p>3.7. Скрининговое обследование добровольцев до начала исследований:</p> <p>После подписания информированного согласия проводится клиническое и параклиническое обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр с учетом особенностей ожидаемого действия изучаемого лекарственного средства, а также следующие лабораторные тесты:</p> <ul style="list-style-type: none">○ клинический анализ крови;○ клинический анализ мочи;○ биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин);○ анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит В и С;○ ЭКГ;○ для женщин тест на беременность <p>Если известно, что исследуемое лекарственное вещество подвергается биотрансформации, контролируемой генетически полиморфными изоферментами цитохрома Р-450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), для снижения вариабельности фармакокинетических параметров целесообразно генотипирование добровольцев с целью исключения участия в исследовании лиц с генотипами "медленного" и "быстрого" метаболизма.</p> <p>Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев. По результатам клинического осмотра и лабораторных тестов врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к</p>	<p>3.7. Screening of volunteers before beginning of trial:</p> <p>After signing of the "Informed Consent" form, clinical and paraclinical examinations are carried out including medical examinations accounting for the possible effects of the investigational medication, and following clinical laboratory tests:</p> <ul style="list-style-type: none">○ haematology analysis of blood○ {clinical} chemical analysis of urine○ biochemical chemistry analysis of blood (total protein, bilirubin, creatinine, ALAT, ASAT, ALP, glucose, cholesterol)○ analysis of blood for HIV, Syphilis, hepatitis B & C○ ECG○ pregnancy test for females subjects <p>If the investigational drug substance is known to be metabolised by cytochrome P450 pathways sensitive to polymorphism (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), genotyping should be performed in order to reduce variability by excluding subjects with "slow" and "fast" metabolising genotype.</p> <p>The results of these tests are recorded in the subject's individual dossier {"card" –see 3.5}. Based on these clinical examinations and laboratory tests, the physician-investigator will make a decision regarding the subject's eligibility in the bioequivalence trial.</p>

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

исследованию. Врач-исследователь составляет список добровольцев и передает его лицу, ответственному за проведение исследования. Проводится рандомизация добровольцев, после чего каждому из них присваивается номер, регистрируемый в индивидуальной карте.

The investigator will then draw a list of {eligible} volunteers for the study and will hand out this list of volunteers to the person, who is responsible for carrying out the trial. Volunteers are randomised; once randomised {for the specific trial} the randomly assigned {subject} number is recorded in the subject's individual dossier {"card" –see 3.5}.

3.8. Подготовка клинического блока:

Клинический блок, где будут находиться добровольцы, должен включать следующие помещения: палаты для проживания добровольцев, процедурная, столовая, комната отдыха, душевая и туалет. Перед госпитализацией в указанных помещениях должна быть проведена санитарная обработка. Обязательным требованием к проведению исследований биоэквивалентности является наличие блока интенсивной терапии или реанимационного отделения..

3.8. Preparation of trial site:

The trial site where the volunteers will stay should include following facilities: room where the volunteers stay, room for medical procedures, canteen, {recreational} room, shower room & WC. Before admitting subjects for in-house care thorough cleaning {sanitation} of the facilities should take place. It is mandatory that site holds facilities for intensive/emergency/reanimation.

3.9. Организация питания добровольцев:

Добровольцы в ходе исследования должны получать доброкачественное, сбалансированное питание. Как правило, в меню включаются диетические блюда, исключается жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин. Меню составляется накануне исследования и подается в пищеблок. Указывается время, к которому должна быть готова пища, название блюд и количество порций.

3.9 Organisation of on-study meals:

During the trial, the volunteers should be provided with well-balanced nutrition of good quality. As a rule, the menu consists of light {well-digestible / dietary} food; fat and roasted food is excluded and caffeine-containing beverages are prohibited. The menu should be composed before the trial and the kitchen should be instructed accordingly including the schedule of the meals, the type of food and the number of portions to be prepared.

3.10. Отбор проб крови:

При отборе проб крови должны соблюдаться следующие условия:

- кровь отбирается из локтевой вены через кубитальный катетер;
- первая порция крови (исходная, т.е. до приема препарата) берется утром, натощак, через 5-10 минут после установки катетера;
- испытуемый принимает исследуемый препарат или препарат сравнения, запивая его 200 мл кипяченой воды;
- время отбора последующих проб соответствует программе исследования
- пробы для отбора проб должны иметь маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы и названия препарата;
- образцы биологической жидкости должны храниться при температуре не выше - 20°C;

3.10. Blood sampling:

For {pharmacokinetic} blood sampling following rules should be adhered to:

- blood is taken from an elbow vein by means of an {ante}cubital catheter
- a first sample (baseline, before drug administration) is to be taken in the morning, fasted, 5-10 minutes after putting the catheter
- The test or reference medicinal products are then administered with 200 mL of boiled water
- Further sampling should be scheduled in accordance with the study protocol {program}
- Sample tubes should be labelled with the individual subject code, {study period}, the sample number and the name of the medicinal product
- Samples of biological fluid should be stored below -20°C

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

<ul style="list-style-type: none"> ○ первый прием пищи должен быть не ранее, чем через 4 ч после приема лекарственного средства; ○ при возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращается; ○ при возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым продолжается, но шифрованная пробирка остается пустой; ○ пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются ФИО испытуемого, пол, возраст, масса тела, рост, соответствующие шифру на пробирке, предоставляются в фармакокинетическую лабораторию 	<ul style="list-style-type: none"> ○ The subjects should remain fasted until 4 hours after dosing when a first meal is served ○ If an extreme situation arises (worsening of wellbeing, psychotic disturbance, subject's wish to withdraw from the study), blood sampling should be stopped ○ If an unexpected situation arises, which makes it impossible to sample blood for a certain time, sampling continues afterwards and empty labelled tubes will be kept for the missed samples ○ Blood samples will be transferred to the pharmacokinetic laboratory with a referral letter specifying the volunteer's name {"first and family name"}, gender, age, body weight, body height as corresponding with the subjects' ID on the sample tubes labels.
<p>3.11. Динамическое наблюдение за добровольцами в ходе исследования: Динамическое наблюдение за добровольцами в период отбора образцов крови осуществляется врачом-исследователем и включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ клинический осмотр каждые 3-8 ч (в зависимости от фармакологических особенностей препарата); ○ измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений. <p>Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев.</p> <p>По окончании первого периода исследования после удаления катетеров проводится заключительный врачебный осмотр добровольцев. При отсутствии отклонений в состоянии добровольцев их отпускают домой до начала второго периода исследования.</p> <p>Перед вторым периодом исследования проводится повторное обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр, и при необходимости, клинико-инструментальные исследования (ЭКГ и другие) и лабораторные тесты:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ клинический анализ крови; ○ клинический анализ мочи; ○ биохимический анализ крови; ○ для женщин тест на беременность; 	<p>3.11. Schedule of on-trial investigations: The schedule {"dynamic"} of the investigations of the trial subjects during the pharmacokinetic profiling period conducted by the physician-investigator consists of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ clinical examination every 3-8h (depending on the pharmacological properties of the drug) ○ measurement of blood pressure and pulse rate <p>The results of these examinations should be recorded in the subject's individual dossier {"card" –see 3.5 / or CRF "Индивидуальная регистрационная карта; ИПК?"}</p> <p>After completion of the first study period, the blood sampling catheters should be removed and a conclusive clinical examination of volunteers should be carried-out. Provided, there are no safety-limiting findings the subjects can leave the study clinic and go home until admission for the second study period.</p> <p>Before starting the second trial period, the volunteers are evaluated again including, if indicated, clinical-instrumental examination (ECG and other) and laboratory tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ haematology analysis of blood ○ {clinical} chemical analysis of urine ○ biochemical chemistry analysis of blood

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

<p>○ и другие.</p> <p>На основании результатов обследования врач-исследователь допускает или не допускает добровольцев ко второму периоду исследования.</p> <p>Наблюдение за добровольцами в течение второго периода отбора образцов крови осуществляется так же, как и в первом периоде.</p> <p>После завершения второго периода исследования проводится заключительный врачебный осмотр. При отсутствии отклонений в состоянии добровольцев, их отпускают домой.</p> <p>Для обеспечения безопасности исследования врачом-исследователем проводится мониторинг нежелательных явлений. Случаи возникновения нежелательных явлений регистрируются в индивидуальной карте добровольца и соответствующей форме</p>	<p>○ pregnancy test for females subjects</p> <p>○ and other</p> <p>Based on the findings of these investigations, the investigator will decide whether the subject can participate in the second study period.</p> <p>The subjects are then investigated during this second period {"of blood sampling"} in the same fashion as described for the first study period.</p> <p>At the end of the second period, a final clinical examination should be performed. Provided, there are no safety-limiting findings the subjects can leave the study clinic and go home</p> <p>To ensure the safety of the subjects during the bioequivalence trial, the investigator should survey adverse events. Adverse events are to be recorded in the subject's individual dossier {"card" –see 3.5 / or CRF "Индивидуальная регистрационная карта; ИПК"?} and in a special form.</p>
<p>3.12. Интервал между периодами исследований:</p> <p>В интервале времени между первым и вторым периодами исследования добровольцы должны соблюдать установленные правила. Продолжительность интервала определяется в зависимости от фармакокинетических свойств изучаемого лекарственного средства (обычно 7-14 дней).</p>	<p>3.12. Time interval between trial periods:</p> <p>In-between study periods, the subjects should adhere to the established restrictions and directives. The duration of the {washout} interval between the two trial periods depends on the pharmacokinetic properties of the investigational medicinal products (usually 7 to 14 days). {see also 4.4}</p>
<p>3.13. Дублиеры добровольцев:</p> <p>В ходе подготовки к исследованию осуществляется также подбор дублиеров на случай замены выбывших из исследования добровольцев. Дублиеры до начала исследования должны подписать информированное согласие и пройти обследование в том же объеме, что и добровольцы. Число дублиеров составляет 4-6 человек.</p>	<p>3.13. Replacement subjects:</p> <p>When setting-up the study, potential replacement subjects are screened in the same way as the scheduled trial subjects. They should sign the informed consent form and then proceed through the trial investigations in the same way as the subjects they replace in order to complete the study in the same way as the other volunteer subjects.</p> <p>The number of replacement subjects is 4 to 6 subjects.</p>
<p>4.1. Общая схема исследований:</p> <p>Исследования лекарственных средств осуществляются по открытой, рандомизированной и перекрестной сбалансированной схеме - каждый испытуемый последовательно получает исследуемое лекарственное средство (Т) и препарат сравнения (R) или наоборот (схема "RT/TR").</p>	<p>4.1. Overall scheme of the trial {design}:</p> <p>The {reference and test} investigational medicinal products are studied in a randomised, open, within-subject cross-over fashion with period-balanced sequences; each trial volunteer subject is investigated for both the investigational medicinal product ({test} T) and reference comparator product (R) in this or in reversed order (scheme {TR/RT} "RT/TR").</p>

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

4.2. Число испытуемых:

В исследование должно быть включены испытуемые в количестве достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20%-ных различий между показателями сравнения. Минимальное число включенных испытуемых - 18 человек. Большое число испытуемых может потребоваться для сравнения препаратов, обладающих значительной вариабельностью фармакокинетических параметров. При планировании эксперимента априорные значения вариации основных показателей сравнения (AUC и C_{max}), необходимые для расчета числа испытуемых, могут быть оценены по результатам сходных исследований, литературным данным, результатам пилотного исследования, а предварительная оценка необходимого числа испытуемых может быть получена с помощью таблицы.

Если при проведении статистического сравнения уровень мощности теста оказался ниже 80%, в тех случаях, когда сравниваемые препараты оказались небиоэквивалентными, для принятия обоснованного заключения о небиоэквивалентности необходимо включить в исследование большее число испытуемых.

Подробнее эти вопросы рассмотрены в Приложении 3.

4.2. Number of subjects:

The number of subjects included in the trial should suffice to meet the statistical objectives of the trial. The statistical test power should not be less than 80% for showing differences of at least 20% for the main characteristics of the investigated formulations.

The minimum sample size should be 18.

Larger samples may be required for the comparison the medicinal products, which show considerable variability of the pharmacokinetic parameters. When planning the study reference should be taken upon *a priori* values of the variability of the main characteristics for comparison (AUC or C_{max}) in order to calculate the sample size; information on the products' variability can be derived from the results from similar trials, literature data, and results from pilot trials.

Based on this information, the **initial** sample size can be estimated by means of Table 1.

If then, when carrying out the statistical analyses for the study, test power is found to be less than 80% and the medicinal products were found not to be bioequivalent, a larger number of subjects should be studied in order to be able to draw a reasonable conclusion with regard to the absence of bioequivalence of the medicinal products

More in details on these aspects are discussed in Appendix 3.

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

Число испытуемых, необходимых для обеспечения 80%-ой мощности статистического критерия в случае лог-нормального распределения (границы доверительного интервала 0,80 - 1,25; уровень значимости - 5%)

Таблица. Число испытуемых, необходимых для обеспечения 80%-ой мощности статистического критерия в случае лог-нормального распределения (границы доверительного интервала 0,80 - 1,25; уровень значимости - 5%):

CV (%)	μ_T/μ_R							
	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20
5.0	12	6	4	4	4	6	8	22
7.5	22	8	6	6	6	8	12	44
10.0	36	12	8	6	8	10	20	>48
12.5	>48	16	10	8	10	14	30	>48
15.0	>48	22	12	10	12	20	42	>48
17.5	>48	30	16	14	16	26	>48	>48
20.0	>48	38	20	16	18	32	>48	>48
22.5	>48	46	24	20	24	40	>48	>48
25.0	>48	>48	28	24	28	48	>48	>48
27.5	>48	>48	34	28	34	>48	>48	>48
30.0	>48	>48	40	32	38	>48	>48	>48

CV=[exp(sigma²)-1](0.5), where sigma² = residual variance
 μ_T – population mean of the test characteristic of the investigational product (test)
 μ_R – population mean of the test characteristic of the comparator product (reference)

4.3. Доза лекарственного вещества:

Оценка биоэквивалентности проводится с одной дозой данного воспроизведенного лекарственного вещества в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках, при соблюдении следующих условий:

- качественный состав лекарственной формы, содержащей различное количество лекарственного вещества, одинаков;
- соотношение между содержанием лекарственного вещества и вспомогательных веществ в лекарственной форме, содержащей различное количество лекарственного вещества, одинаково (в случае препаратов, содержащих малые

4.3. Dose of medicinal product (multi-strength):

For the conduct of a bioequivalence assessment only one dose of the medicinal product is selected even if registration is intended for more than one strength, provided following conditions are met:

- similar qualitative composition of the product otherwise containing different quantitative amounts of active substance
- similar proportion of the content of active substance and excipients comparing products with different content of active substance; for products with very low content of active substance (less than 5%), there also should be similar proportions between excipients

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

<p>количества лекарственного вещества (менее 5%), - между содержанием вспомогательных веществ);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ технология производства лекарственных средств, содержащих различное количество лекарственного вещества, одинакова; ○ кинетика растворения лекарственного вещества для лекарственных средств с различной дозировкой должна быть эквивалентной (Приложение 4); ○ фармакокинетика лекарственного вещества линейна в терапевтическом диапазоне. <p>Если в последствии тем же производителем лекарственное средство заявляется для регистрации в новой дозировке (в пределах разрешенного диапазона доз), и все перечисленные выше условия соблюдены, оценка биоэквивалентности не проводится.</p> <p>Биоэквивалентность лекарственных средств в лекарственных формах пролонгированного действия оценивается для каждой дозы.</p> <p>В исследованиях с многократным введением лекарственного средства схема его дозирования не должна отличаться от рекомендованной(ых) в инструкции по медицинскому применению.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ no difference in production technology between products of different strength ○ equivalent dissolution properties (Appendix 4) ○ linear pharmacokinetics of the drug substance within the therapeutic range <p>No bioequivalence investigations are required if the applicant holds authorisation for another dose-strength of the same drug substance, provided all of the above apply and the new dose strength lies within the approved therapeutic dose range.</p> <p>For prolonged-release medicinal products, bioequivalence should be demonstrated for each dose strength.</p> <p>For bioequivalence trials with repeated {rather than single} dosing, the dosage regimen should be in accordance with the recommended regimen of the SmPC.</p>
<p>4.4. Интервал времени между приемом лекарственных средств:</p> <p>Интервал времени между приемом лекарственных средств зависит от длительности циркуляции лекарственного вещества в организме, определяемой периодом полувыведения ($T_{1/2}$), и должен составлять не менее 6 $T_{1/2}$.</p>	<p>4.4. Time interval between drug administration:</p> <p>The interval between drug administrations depends on the duration {of the residence} of the drug substance in the circulation as characterised by the half-life ($t_{1/2}$), and should not be less than 6 times $t_{1/2}$ {see also 3.12}.</p>
<p>4.5. Виды биологического материала, используемого для определения концентрации лекарственного вещества:</p> <p>При проведении оценки биоэквивалентности концентрация лекарственных веществ определяется в плазме, сыворотке или цельной крови, если не рекомендовано иное Комиссией по клинической фармакологии.</p>	<p>4.5. Biological medium for the determination of the concentrations of active substance:</p> <p>The concentration of active substance should be determined in plasma, serum or in whole blood, unless recommended differently by the Expert Committee of Clinical Pharmacology.</p>
<p>4.6. Схема отбора проб:</p> <p>Схема отбора проб определяется формой кривой "концентрация лекарственного вещества - время". Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой - не менее 3 – для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 - для</p>	<p>4.6. Schedule of blood sampling:</p> <p>The schedule of blood sampling is to be determined by the {expected} shape of the "concentration of active substance vs. time" curve. Sampling time points should be such that sufficient information can be derived for each {relevant} segment of the pharmacokinetic curve – not less than 3 for the ascending phase and not less than 5 for the descending phase.</p>

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

фазы ее снижения.

В случае лекарственных форм, обеспечивающих быстрое высвобождение лекарственного вещества, общая продолжительность наблюдения за его концентрацией при однократном приеме должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения. В случае лекарственных форм пролонгированного действия продолжительность наблюдения должна обеспечивать сравнение лекарственных средств в период, когда концентрация лекарственного вещества постоянна (относительно постоянна), а также в период последующего снижения его концентрации. Время наблюдения за уровнями лекарственного вещества в этой фазе должно быть в 4 раза больше периода его полувыведения). При однократном приеме длительность наблюдения считается достаточной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади под кривой "концентрация - время" в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80% от полной площади. При многократном приеме лекарственного средства длительность наблюдения за стационарными уровнями концентрации лекарственного вещества определяется интервалом дозирования.

5. Аналитический метод:

Для определения концентрации лекарственных веществ в плазме, сыворотке или цельной крови могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность получения достоверных данных о концентрации лекарственного вещества при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности, и отвечающие общим требованиям селективности, точности, воспроизводимости.

Если вследствие пресистемной элиминации лекарственного вещества, оно не обнаруживается в крови в неизменном состоянии и (или) не обладает биологической активностью (пролекарство), необходимо определять концентрацию биологически активного метаболита. При оценке биоэквивалентности комбинированных лекарственных средств следует определять концентрацию каждого лекарственного вещества, входящего в состав препарата, если не рекомендовано иное Комиссией по клинической фармакологии.

6. Анализ фармакокинетических данных:

Оценка биодоступности лекарственного вещества или его основного биологически

For single-dose studies with immediate-release medicinal products, the duration of the pharmacokinetic profiling should not be less than $4 \times t_{1/2}$. For prolonged-release formulations, investigations should be carried-out {with repeated-dosing} at (relative) steady-state and during the decline of the concentrations after ending dosing up to $4 \times t_{1/2}$.

For single-dose studies, the AUC of the time course of the mean concentrations up to the last profiling time point should not be less than 80% of the total AUC. For repeated-dose (steady-state) studies, the duration of the profiling at steady-state depends on the dosage interval.

5. Analytical methods:

Concentrations of active substance in plasma, serum or in whole blood can be determined by means of several methods (physical-chemical methods, immunological, microbiological and other methods), which guarantee reliable data on the concentration of active substance under the experimental conditions of the trial, particularly with regard to the duration of the profiling, while complying with the established general requirements regarding selectivity, precision, reproducibility.

In the event of pre-systemic biotransformation of a drug substance {parent compound}, which itself has no pharmacological activity, but leads to the formation of active metabolites (pro-drug), the concentrations of the active metabolite(s) should be determined.

For the assessments of bioequivalence of fixed-dose combination products, the concentrations of each component should be determined unless recommended differently by the Expert Committee of Clinical Pharmacology

6. Analyse of pharmacokinetic data:

The assessment of the bioavailability of the drug substance or its main biologically active

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

активного метаболита (если изучаемые лекарственные средства представляют собой пролекарства) основывается на сравнении значений фармакокинетических параметров, оцененных непосредственно по данным "концентрация (C) - время (t)" для исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения.

metabolite (if the investigational drug is a pro-drug) is based on the comparison of the pharmacokinetic parameters derived from the "concentration – time" curve for both the investigational and reference medicinal products.

6.1. Однократное введение лекарственных препаратов:

Индивидуальные значения площади под кривыми "концентрация - время" - AUC (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного вещества - AUC_t, так и в пределах от 0 до ∞ - AUC_∞), максимальной концентрации (C_{max}) и времени ее достижения (t_{max}) следует оценить внемоделными методами по данным "концентрация - время", установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых лекарственных средств. Значения параметров C_{max} и t_{max} оценивают как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдения максимального максимума. Величину AUC_t рассчитывают при помощи метода обычных или логарифмических трапеций. Значения AUC_∞ определяют по формуле: AUC_∞ = AUC_t + C_t/k_{el}, где C_t и k_{el} – расчетные значения концентрации лекарственного вещества в последней пробе и константы элиминации, соответственно. Для вычисления C_t и k_{el} конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа.

6.1. Single administration of medicinal products:

The individual "concentration-time" curves for investigational each medicinal product should be analysed non-compartmentally {"model-independent"} with regard to the following: area under the curve– AUC (both AUC_t: until the last profiling time and AUC_{infinity}: from time 0 to infinity), maximum observed concentration (C_{max}) and time of C_{max} (t_{max}). The values of C_{max} and t_{max} parameters are defined by the height and time of the maximum observed concentration value.

The AUC should be calculated by means of the linear {"normal"} and log-linear trapezoidal rule. The value of AUC_{infinity} will be calculated as: AUC_t + C_t/k_{el}, where C_t and K_{el} are the "fitted" values of the concentration in the last sample and the elimination rate constant, respectively. For the calculation of C_t and K_{el}, the terminal (mono-exponential) segment of the pharmacokinetic curve is analysed by means of non-linear regressions analysis.

При достаточной длительности наблюдения, когда AUC_t > 80% AUC_∞ (см. раздел 4.6), для оценки полноты всасывания исследуемого лекарственного средства следует использовать значения AUC_t, а при условии, что AUC_t < 80% AUC_∞, - значения AUC_∞.

In order to be sufficient, AUC_t > 80% AUC_{infinity} (see 4.6); for the assessment [comparison] of the amount of bioavailability of the drug substance, the AUC_t should be used unless the AUC_t < 80% AUC_{infinity}, in which case AUC_{infinity} is to be used instead.

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений AUC_t или AUC_∞ (соответственно f' и f - оценки относительной степени всасывания) и C_{max} (f'') - для любых лекарственных форм, отношений C_{max}/AUC_t или C_{max}/AUC_∞ как характеристик скорости всасывания - для обычных форм, а для форм пролонгированного действия – продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества превышает 75% от C_{max} (T>75%С_{max}).

Further analysis of the pharmacokinetic data should include: individual ratio of the AUC_t or AUC_{infinity} {for test to reference} (corresponding f' and f – relative amount of bioavailability) and of C_{max} (f''); additionally, for all conventional {IR?} medicinal products, the C_{max}/AUC_t- or C_{max}/AUC_{infinity}-ratio is to be calculated as a measure of {differences in } the rate of bioavailability; furthermore, for prolonged-release formulations, the time when concentrations of the drug substance exceed 75% of C_{max} (T>75%С_{max}) should be calculated..

6.2. Многократное введение лекарственных препаратов:

В тех случаях, когда ввиду недостаточной чувствительности аналитического метода получить полноценные фармакокинетические профили после однократного введения лекарственного средства невозможно, а также когда внутрииндивидуальная

6.2. Repeated administration of medicinal products:

In the case, that the full characterisation of the pharmacokinetic profiles is not possible after administration of a single dose of the medicinal products due to insufficient sensitivity of the analytical method, or in the event of high inter-individual variability of the concentrations after

Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)

Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)

вариабельность концентрации лекарственного вещества при однократном введении выше чем при его длительном введении, оценка биоэквивалентности лекарственных средств проводится после их многократного введения.

В стационарных условиях (ss), реализующихся при повторяющемся введении лекарственных средств в одинаковой дозе с одним и тем же интервалом дозирования (τ), индивидуальные фармакокинетические профили следует охарактеризовать значениями площади под кривой "концентрация - время" в пределах интервала дозирования после установления стационарного распределения лекарственного вещества - $AUC_{\tau,ss}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{\tau,ss}$, значениями минимальной концентрации (C_{min} – концентрация в конце интервала дозирования), а также разности между значениями C_{max} и C_{min} , отнесенной к средней стационарной концентрации ($C_{ss} = AUC_{\tau,ss}/\tau$).

Также вычисляют индивидуальные значения отношений $AUC_{\tau,ss}$ и C_{max} для исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения (соответственно f' и f''). Для форм пролонгированного действия рассчитываются продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества превышает среднее стационарное значение C_{ss} ($T > C_{ss}$), а также $T > 75\% C_{max}$.

7. Статистическая оценка биоэквивалентности:

Оценка биоэквивалентности проводится по параметрам сравнения, выбранным в соответствии со схемой введения лекарственного средства (однократное и многократное введение) и его лекарственной формой (обычная или пролонгированного действия).

Статистический анализ проводят в предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC , C_{max} и C_{max}/AUC и нормальном распределении остальных параметров за исключением t_{max} . В предположении о лог-нормальном распределении, сравнение средних значений параметров для исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения проводится на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строятся для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализируются с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод).

Для обычной рандомизированной перекрестной схемы статистическая модель дисперсионного анализа должна включать следующие факторы, вносящие вклад в

single doses, bioequivalence should be assessed after repeated-dosing

Repeated administration of a fixed dose of medicinal product with constant dosage interval $\{\tau\}$ leads to establishment of steady state conditions (ss) for the drug blood concentrations. Under such conditions, the individual PK profiles should be characterised by the area under the concentration-time curve over the course of one full dosage interval – $AUC_{\tau,ss}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{\tau,ss}$, minimum concentration (C_{min} – concentration at the end of dosing-interval), and also difference between C_{max} and C_{min} divided by the average concentration in steady-state ($C_{ss} = AUC_{\tau,ss}/\tau$).

Test and reference medicinal products should be contrasted by means of the estimated treatment ratios (test/reference) for $AUC_{\tau,ss}$ and C_{max} (f' and f'').

For prolonged-release formulations, following further criteria are to be analysed: time (within a dosage interval) during which the concentrations of the drug substance exceed the average concentration ($T > C_{ss}$) and during which they exceed 75% of C_{max} ($T > 75\% C_{max}$)

7. Statistical assessment of bioequivalence:

For bioequivalence, the pharmacokinetic criteria to be compared depend on the regimen (single- or repeated-dosing of drug substance) and the pharmaceutical properties (immediate {"conventional"} or prolonged release) of the medicinal products.

The statistical analyses are performed under the assumption of a log-normal distribution for parameters such as AUC , C_{max} and C_{max}/AUC and a normal distribution for the other parameters with exception for t_{max} . In assumption of a log-normal distribution, the treatment means for the investigational test and comparator medicinal products are compared assuming a multiplicative model, and confidence intervals are constructed for the {estimated} ratio of the corresponding mean values. These contrasts are calculated by analysis of variance (ANOVA, parametric method) using the log-transformed values.

For a conventional randomized cross-over design, the {"statistical"} model of the analysis of

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

наблюдаемую вариацию данных:

- различия между лекарственными средствами,
- различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия),
- последовательность приема лекарственных средств,
- периоды исследования.

Дисперсионный анализ применяется для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра.

Процедура статистического сравнения состоит в вычислении параметрических двусторонних 90%-ые доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения. Лекарственные средства считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_t или AUC_∞, а также AUC_{t,ss} находятся в пределах 80 – 125%. Для показателей C_{max} и C_{max}/AUC_t, C_{max}/AUC_∞ или C_{max}/AUC_{t,ss}, характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75 – 133%.

8. Исключение резко выделяющихся наблюдений:

При проведении оценки биоэквивалентности может быть обнаружено, что у одного или нескольких испытуемых различия между параметрами или их отношениями значимо отличаются от таковых у основной группы (резко выделяющиеся наблюдения – “outliers”). Выявление таких наблюдений проводится при помощи специальных статистических тестов. Для демонстрации наличия таких наблюдений приводятся графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных по среднему значению и нормированных по стандартному отклонению).

Резко выделяющиеся наблюдения могут не приниматься в расчет при оценке биоэквивалентности при условии, что справедливость исключения этих данных доказана.

9. Группа исследователей-специалистов в области фармакокинетики:

Для проведения исследования выделяются сотрудники, обладающие

variance should include following factors {“which take effect on the variability of data”}:

- difference between medical products
- difference between subjects (inter-individual differences)
- sequence of drug administration
- periods of investigation

Analysis of variance is used to test the hypotheses of statistically significant effects of the factors of this model. The residual variance of the ANOVA is then used to calculate the confidence intervals {of the estimated mean differences of the log-transformed data backtransformed to the mean ratio of the nontransformed data}.

Basis for the biostatistical comparisons {between the formulations} are the parametric 2-sided 90% confident intervals of the ratios of the mean values for test relative to reference medicinal product. Medicinal products are bioequivalent, if the boundaries of these confidence intervals do not exceed 80 – 125% for AUC_t or AUC_{infinity}, or AUC_{t,ss} {as applicable}.

The zone of tolerance is broadened to 75-133% for C_{max} and C_{max}/AUC_t, C_{max}/AUC_{infinity} or C_{max}/AUC_{t,ss} since these are characterised by higher variability.

8. Exclusion of “outliers”:

In bioequivalence assessments, the variables for one or more trial participant might be found to be outlying in comparison to the other subjects either with regard to the values for the specific formulations or their ratio. Outliers should be identified by of special {“statistical”} tests. Such observations might be detected by graphs of individual standardized differences (centred on the average and normalised for standard deviation {z-Score}).

Outliers could be excluded from the calculation of the bioequivalence contrasts, but such exclusion should be well founded.

9. Expertise in pharmacokinetics:

Specialists with expertise in quantitative analysis of medicinal products in biomaterials and

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

профессиональным опытом в области количественного анализа лекарственных веществ в биоматериале и математического анализа фармакокинетических данных.

mathematical analysis of pharmacokinetic data should be available.

10. Программа проведения исследований:

В программе должны быть отражены:

- сведения об изучаемых лекарственных средствах (лекарственная форма, содержание лекарственного вещества, фирма-производитель);
- сведения об испытуемых и об их количестве;
- план рандомизации;
- доза и режим дозирования,
- интервал времени между приемом лекарственных средств;
- биоматериал, в котором предполагается определять концентрацию лекарственного вещества;
- схема отбора проб, условия их хранения;
- сведения об аналитическом методе;
- сведения о методах фармакокинетического анализа;
- сведения о критериях биоэквивалентности.

10. Bioequivalence clinical trial protocol:

The following should be specified in the protocol {"program"}:

- information about investigational medicinal products (pharmaceutical form, content of active substance, manufacturer-producer)
- information about the volunteers and their number
- randomization plan
- scheduled administration of investigational treatment (time-schedule)
- time intervals between the administrations of the medicinal products
- medium {"biomaterial"}, in which the concentration of active substance should be measured
- schedule of blood sampling and conditions of their storage
- information about analytical method
- information about methods of pharmacokinetic analysis
- information about criteria of bioequivalence

11. Отчетная документация:

В отчете об оценке биоэквивалентности должны быть представлены:

- утвержденная программа проведения исследования;
- названия исследуемых лекарственных средств;
- наименование фирм-изготовителей;
- номера серий исследуемых лекарственных средств, данные о сроке их годности;
- сведения о содержании лекарственного вещества в изученных лекарственных средствах;
- демографические и антропометрические данные испытуемых;
- клинические данные (если исследование биоэквивалентности проведено на больных), в которых указывается анамнез заболевания, диагноз, характер поражения внутренних органов и их функциональное состояние на момент

11. Bioequivalence clinical trial report:

The following should be specified in the report:

- information about the final {approved} trial protocol
- name of investigational medicinal products
- manufacturer name
- batch number of investigational medicinal products and their expiry dates
- information about content of active substance in investigational medicinal products
- demographic and anthropometric data of study participants
- clinical data (if the bioequivalence trial was performed with patients), reflecting medical anamneses (medical history), diagnosis, character of organ damage and their functional condition at the time of study conduct

**Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)**

**Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)**

<p>проведения исследования;</p> <ul style="list-style-type: none">○ способ введения лекарственных средств и дозы;○ план рандомизации;○ методика отбора биоматериала и его предварительной обработки, условия хранения проб;○ описание аналитического метода, включающее метрологические характеристики и демонстрационные хроматограммы, если использованы хроматографические методы;○ описание процедур фармакокинетического анализа и оценки биоэквивалентности с указанием использованных программных средств;○ результаты определения содержания лекарственного вещества в биопробах, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;○ индивидуальные фармакокинетические профили;○ усредненные фармакокинетические профили;○ индивидуальные значения параметров фармакокинетики, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;○ средние геометрические значения лог-нормально распределенных параметров фармакокинетики, соответствующие интервальные оценки;○ результаты дисперсионного анализа, значения соответствующих коэффициентов вариации;○ статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности, и результаты этой оценки;○ выводы.	<ul style="list-style-type: none">○ mode of administration of investigational medicinal product and dose○ random plan○ methods and procedures of sampling {"of biomaterials"}, sample handling and sample storage○ information about analytical method, including metrological characteristics and demonstration of chromatograms, if the chromatographic methods were used○ methods of pharmacokinetic analysis and bioequivalence assessment with indication of software used○ results of determination of active substance in biomaterials, corresponding average values and values of standard deviations○ individual pharmacokinetic profiles○ mean pharmacokinetic profiles○ individual values of pharmacokinetic parameters, corresponding average values and values of standard deviations○ geometric mean values for pharmacokinetic parameters with log-normal distribution and corresponding interval estimates○ results of analysis of variance, assessment of the effects of the model factors {"values of the corresponding coefficient of variation"}○ statistical criteria, which were used for bioequivalence assessment○ conclusions
<p>Основная литература:</p> <p>1. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Сариев А.К. – Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Эксперим. и клинич. фармакол. 2003, №2, с. 60-64.</p> <p>2. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. – «Корреляция in vitro – in vivo»: может ли тест «Растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных</p>	<p>Основная литература:</p> <p>1. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Сариев А.К. – Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Эксперим. и клинич. фармакол. 2003, №2, с. 60-64.</p> <p>2. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. – «Корреляция in vitro – in vivo»: может ли тест «Растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных</p>

***Методические указания
Оценка Биоэквивалентности Лекарственных
Средств (2008)***

***Methodical Instructions:
Assessment of Bioequivalence of medicinal
products (2008)***

- препаратов. Фарматека, 2003, №3, с. 109-114.
3. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. - Фармакокинетика (руководство). Медицина, М., 1980, 423 с.
 4. Фирсов А.А., Пиотровский В.К. - Фармакокинетические методы в биоинформации. Итоги науки и техники, ВИНТИ, М. 1984, т.14, с.114 - 227.
 5. Bioequivalence Assessment. Methods and Applications, Ed. Steijnans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol., Vol. 30 (Suppl. 1), 1992, pp. 1-66.
 6. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence - Commission of the European Communities, III/54/89-EN, December 1991, pp. 1-20.
 7. In vivo bioequivalence guidances - U.S. Pharmacopeia 27-NF 22, 2004, pp. 2056-2098.
 8. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, London, July 2001, pp. 1-18.
 9. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, January 2001.
 10. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August 2000.
 11. Diletti E., Hauschke D., Steijnans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. 1991, Vol. 29, pp. 1-8.
 12. Hauschke D., Steijnans V. W., Diletti E. A. Distribution-free Procedure for the Statistical Analysis of Bioequivalence Studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990, Vol. 28, pp. 72-78.
 13. Hills M., Armitage P. The Two-Period Cross-Over Clinical Trial. Br. J. Clin. Pharmac. 1979, Vol. 8, pp. 7-20.
 14. Lund R. E. Tables for an Approximate Test for Outliers in Linear Models. Technometrics. 1975, Vol. 17, pp 473-476.
 15. Schuirmann D. J. A comparison of the two one-side tests procedure and the power ap-

- препаратов. Фарматека, 2003, №3, с. 109-114.
3. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. - Фармакокинетика (руководство). Медицина, М., 1980, 423 с.
 4. Фирсов А.А., Пиотровский В.К. - Фармакокинетические методы в биоинформации. Итоги науки и техники, ВИНТИ, М. 1984, т.14, с.114 - 227.
 5. Bioequivalence Assessment. Methods and Applications, Ed. Steijnans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol., Vol. 30 (Suppl. 1), 1992, pp. 1-66.
 6. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence - Commission of the European Communities, III/54/89-EN, December 1991, pp. 1-20.
 7. In vivo bioequivalence guidances - U.S. Pharmacopeia 27-NF 22, 2004, pp. 2056-2098.
 8. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, London, July 2001, pp. 1-18.
 9. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, January 2001.
 10. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August 2000.
 11. Diletti E., Hauschke D., Steijnans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. 1991, Vol. 29, pp. 1-8.
 12. Hauschke D., Steijnans V. W., Diletti E. A. Distribution-free Procedure for the Statistical Analysis of Bioequivalence Studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990, Vol. 28, pp. 72-78.
 13. Hills M., Armitage P. The Two-Period Cross-Over Clinical Trial. Br. J. Clin. Pharmac. 1979, Vol. 8, pp. 7-20.
 14. Lund R. E. Tables for an Approximate Test for Outliers in Linear Models. Technometrics. 1975, Vol. 17, pp 473-476.
 15. Schuirmann D. J. A comparison of the two one-side tests procedure and the power ap-

<i>Методические указания Оценка Биоэквивалентности Лекарственных Средств (2008)</i>	<i>Methodical Instructions: Assessment of Bioequivalence of medicinal products (2008)</i>
--	--

<p>proach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1987, Vol. 15, pp. 657-680.</p> <p>16. Shein-Shung Chow, Jen-Pei Liu. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalent Studies. Marcel Dekker, New York, 1992.</p> <p>17. Steinijans V. W., Diletti E. Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983, Vol. 24, pp 127-136.</p> <p>18. Steinijans V. W., Sauter R., Jonkman H. G., et al. Bioequivalence Studies: Single vs Multiple Dose. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989, Vol. 27, pp. 261-266.</p> <p>19. Wijnand H. P. Bioequivalence assessment of drug formulations. Non-parametric versus parametric analysis. Doctor's thesis. Leiden, 1994, pp. 1 - 60.</p>	<p>proach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1987, Vol. 15, pp. 657-680.</p> <p>16. Shein-Shung Chow, Jen-Pei Liu. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalent Studies. Marcel Dekker, New York, 1992.</p> <p>17. Steinijans V. W., Diletti E. Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983, Vol. 24, pp 127-136.</p> <p>18. Steinijans V. W., Sauter R., Jonkman H. G., et al. Bioequivalence Studies: Single vs Multiple Dose. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989, Vol. 27, pp. 261-266.</p> <p>19. Wijnand H. P. Bioequivalence assessment of drug formulations. Non-parametric versus parametric analysis. Doctor's thesis. Leiden, 1994, pp. 1 - 60.</p>
<p><u>Приложение 1:</u> Основные принципы составления информации для добровольца с формой информированного согласия Форма информированного согласия добровольца (волонтера) на участие в оценке биоэквивалентности лекарственного средства.</p>	<p><u>Appendix 1:</u> Basic principles of composition of the subjects' informed consent Template of the informed consent form for the subjects participating in bioequivalence studies on medicinal products..</p>
<p><u>Приложение 2:</u> Информация для добровольцев, участвующих в оценке биоэквивалентности лекарственного средства.</p>	<p><u>Appendix 2:</u> Information to be included in the (general) information form for the participation of volunteer subjects in bioequivalence trials</p>
<p><u>Приложение 3:</u> Вопросы планирования оценки биоэквивалентности лекарственных средств.</p>	<p><u>Appendix 3:</u> Questions re. the planning of bioequivalence trials of medicinal products.</p>
<p><u>Приложение 4:</u> Исследования кинетики растворения лекарственных веществ.</p>	<p><u>Appendix 4:</u> Investigations of dissolution kinetics of medicinal products.</p>