


(Порядок доповнено додатком 28 згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

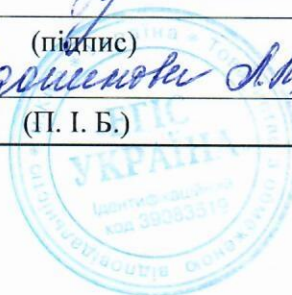
Додаток 29
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що
подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про
внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Аліквал® таблетки по 50 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
<p>Фармакологічні, фармакокінетичні або токсикологічні дослідження не проводилися, оскільки препарат включає в себе АРІ, який має достатньо документованого пацієнтського досвіду використання, тому дослідження безпеки на тваринах не потрібні; проте, літературні дані окремих компонентів наведені в Модулі 2.4.</p>	
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-

3) генотоксичність: 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)	<div style="text-align: center;">  (підпис) (П. І. Б.) </div>
--	---



NON-CLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number if any):	Alikval (vildagliptin), tbl. 50 mg
1) the type of the medicinal product registered or planned to be registered	Directive 2001/83/EC Article 10 (1)
2) conducted studies	No pharmacological, pharmacokinetic or toxicological studies were conducted; drug product includes API for which there is sufficiently documented human experience of use, therefore safety studies in animals are not required; nevertheless, literature data of the individual components are provided in Module 2.4.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) elimination	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	
2) repeated dose toxicity	
3) genotoxicity: in vitro	
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	
4) carcinogenicity: long-term studies	
short-term studies or medium-term studies	
additional studies	
5) reproductive and developmental toxicity: effect on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
pre-natal and post-natal toxicity studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and/or long-term effects are evaluated	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies: antigenicity (antibody production)	
immunotoxicity	
Mechanism of Action studies	

drug dependence	
metabolite toxicity	
impurity toxicity	
other	
5. Non-clinical study conclusions	

Applicant (Marketing
Authorisation Holder)

Lukacs

(signature)

Lukácsné dr. Sziray Nóra PhD toxicologist
(Full name)

КОПІЯ ВІРНА

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТР

-- ВЕР 2023 ЛЗ

ЄВДОКИМОВА Л М



(Порядок доповнено додатком 29 згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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)	Аліквал® таблетки по 50 мг (вілдагліптин)
2. Заявник	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary
3. Виробник	1. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary (випуск серії) 2. САГ Мануфекчурінг, С.Л.У., Іспанія/ SAG Manufacturing, S.L.U., Spain (повний цикл виробництва)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний. Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перехресне порівняльне дослідження біодоступності вілдагліптину 50 мг на здорових добровольцях чоловічої та жіночої статі/натщесерце. Звіт про клінічне дослідження №VLI-P3-408
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.03.2016 по 30.03.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована:24 фактична:24

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінювання та порівняння біодоступності а також визнання біоеквівалентності двох різних форм вілдагліптину після одноразового прийому перорально натщесерце
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозоване, лабораторне сліпе, 2-періодне, 2-послідовне, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єктами були чоловіки або жінки, віком не менше 18 років, але не старше 65 років. Основними критеріями включення були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • некурці або колишні курці • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих відхилень на 12-канальній ЕКГ, виконаній на початку дослідження • негативний тест на вагітність для жінок • здоровий за даними історії хвороби, повного фізичного обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторних досліджень (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Аліквал® (вілдагліптин) Лікарська форма/Шлях введення: таблетки/оральний Режим: одноразова доза 50 мг Серія№:VLD1502</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Galvus® (вілдагліптин) Лікарська форма/Шлях введення: таблетки/оральний Режим: одноразова доза 50 мг Серія№:B527</p>
15. Супутня терапія	<p>Жодного.</p> <p>Обмеження, які застосовуються з метою, щоб уникнути можливого впливу на вимірювання концентрації препарату, описані нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати, що модифікують ферменти, не допускалися протягом 28 днів до першої дози та під час дослідження. • Ліки, що відпускаються за рецептом, використовувалися з метою лікування захворювання протягом 28 днів до введення першої дози та під час дослідження, за винятком випадків, коли головний дослідник

	<p>або уповноважена особа не приймуть іншого рішення.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Безрецептурні продукти заборонялися протягом 7 днів до першої дози та під час дослідження. Якщо вітаміни використовувалися як харчові добавки в нетерапевтичних дозах (на думку головного дослідника або призначеної особи), вони могли бути прийняті, але їх слід було припинити щонайменше за 48 годин до першого прийому та під час дослідження. • Споживання алкоголю було заборонено протягом 58 годин перед кожною дозою та протягом кожного періоду дослідження. • У цьому дослідженні допускалися лише ті, хто не кував або був у минулому. • Їжу та напої, що містять ксантини, заборонено вживати протягом 58 годин перед кожною дозою та протягом кожного періоду дослідження. • Їжу та напої, що містять грейпфрут та/або помело, заборонено вживати протягом 7 днів до першої дози та під час дослідження. <p>Якщо після першої дози препарату або в будь-який час до закінчення дослідження було використано ліки, відмінні від зазначених у протоколі, головний дослідник або призначена особа та/або спонсор повинні були вирішити, чи можна дозволити суб'єкту залишитися у дослідженні залежно від використовуваного препарату, часу прийому препарату тощо. Необхідно було зазначити препарат і дозу.</p> <p>Дозволені системні контрацептиви та замісна гормональна терапія.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основними фармакокінетичними параметрами, які представляли інтерес для цього дослідження, були C_{max} і AUC_{0-T}. Інші параметри, такі як T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, залишкова площа, λZ і T_{half}, повинні були надаватися лише для інформаційних цілей. Статистичний висновок щодо вілдагліптину мав базуватися на підході біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між тестовим і еталонним продуктом для Іп-перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-T}, усі мали бути в діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних оцінок і рівня глікемії.

18. Статистичні методи	<p>Математична модель і статистичні методи фармакокінетичних параметрів</p> <p>Основні параметри поглинання та розподілу були розраховані з використанням некомпартментного підходу з припущенням логарифмічної лінійної кінцевої фази. Для оцінки площі під кривою використовували правило трапеції. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації.</p> <p>Фармакокінетичними параметрами цього дослідження були C_{max}, T_{max}, AUC_{0-T}, $AUC_{0-\infty}$, залишкова площа, λ_Z і T_{half}.</p> <p>Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для C_{max}, AUC_{0-T} і $AUC_{0-\infty}$ базувався на ln-трансформованих даних; T_{max} базувався на непараметричному підході.</p> <p>Модель ANOVA:</p> <p>Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, предмет (вкладені в послідовність)</p> <p>Критерії біоеквівалентності:</p> <p>Статистичний висновок щодо відагліптину мав базуватися на підході біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між тестовим і еталонним продуктом для ln-перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-T}, усі мали бути в діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. <p>Безпека:</p> <p>Описова статистика.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Див. Додаток 1
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Одноцентрове рандомізоване порівняльне порівняльне дослідження біодоступності з одноразовою дозою, засліплене в лабораторних умовах, було проведено натще за участю 24 здорових чоловіків і жінок. Швидкість і ступінь всмоктування відагліптину вимірювали та порівнювали після одноразової дози (1 x 50 мг) досліджуваної та еталонної форм. Біодоступність двох форм відагліптину була еквівалентною натще. Результати вимірювань на основі 24 суб'єктів представлені в зведених таблицях.</p> <p>Результати фармакокінетики демонструють, що геометричні LS-середні співвідношення C_{max} і AUC_{0-T} відагліптину становили 102,16% і 97,42% відповідно. Для обох параметрів відповідний</p>

	<p>90% довірчий інтервал був включений у діапазон від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Результати цього дослідження вказують на те, що критерії біоеквівалентності були виконані, коли досліджувану композицію та еталонний продукт вводили натщесерце.</p> <p>¶</p> <p style="text-align: center;">Pharmacokinetic Parameters Vildagliptin</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th colspan="2">TEST (n= 24)</th> <th colspan="2">REFERENCE (n= 24)</th> </tr> <tr> <th>MEAN</th> <th>C.V. (%)</th> <th>MEAN</th> <th>C.V. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>273.35</td> <td>(24.9)</td> <td>266.28</td> <td>(22.8)</td> </tr> <tr> <td>ln (C_{max})</td> <td>5.5791</td> <td>(4.7)</td> <td>5.5578</td> <td>(4.3)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hours)^a</td> <td>1.25</td> <td>(0.50 - 5.00)</td> <td>1.88</td> <td>(0.50 - 5.00)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T} (ng·h/mL)</td> <td>1295.67</td> <td>(19.3)</td> <td>1330.53</td> <td>(20.0)</td> </tr> <tr> <td>ln (AUC_{0-T})</td> <td>7.1492</td> <td>(2.7)</td> <td>7.1753</td> <td>(2.7)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng·h/mL)</td> <td>1302.04</td> <td>(19.2)</td> <td>1336.57</td> <td>(19.9)</td> </tr> <tr> <td>ln (AUC_{0-∞})</td> <td>7.1542</td> <td>(2.7)</td> <td>7.1801</td> <td>(2.6)</td> </tr> <tr> <td>Residual Area (%)</td> <td>0.50</td> <td>(58.7)</td> <td>0.48</td> <td>(65.8)</td> </tr> <tr> <td>λ_Z (hours⁻¹)</td> <td>0.3998</td> <td>(19.7)</td> <td>0.4217</td> <td>(17.8)</td> </tr> <tr> <td>T_{half} (hours)</td> <td>1.81</td> <td>(22.2)</td> <td>1.72</td> <td>(27.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a median and range are presented</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th rowspan="2">INTRA-SUBJECT C.V. (%)</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LSMEANS^a</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST (n= 24)</th> <th>REFERENCE (n= 24)</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>21.9</td> <td>264.83</td> <td>259.24</td> <td>102.16</td> <td>91.77</td> <td>113.72</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T}</td> <td>7.0</td> <td>1273.02</td> <td>1306.73</td> <td>97.42</td> <td>94.11</td> <td>100.85</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a units are ng/mL for C_{max} and ng·h/mL for AUC_{0-T}</p>	PARAMETER	TEST (n= 24)		REFERENCE (n= 24)		MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)	C _{max} (ng/mL)	273.35	(24.9)	266.28	(22.8)	ln (C _{max})	5.5791	(4.7)	5.5578	(4.3)	T _{max} (hours) ^a	1.25	(0.50 - 5.00)	1.88	(0.50 - 5.00)	AUC _{0-T} (ng·h/mL)	1295.67	(19.3)	1330.53	(20.0)	ln (AUC _{0-T})	7.1492	(2.7)	7.1753	(2.7)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1302.04	(19.2)	1336.57	(19.9)	ln (AUC _{0-∞})	7.1542	(2.7)	7.1801	(2.6)	Residual Area (%)	0.50	(58.7)	0.48	(65.8)	λ _Z (hours ⁻¹)	0.3998	(19.7)	0.4217	(17.8)	T _{half} (hours)	1.81	(22.2)	1.72	(27.0)	PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST (n= 24)	REFERENCE (n= 24)	LOWER	UPPER	C _{max}	21.9	264.83	259.24	102.16	91.77	113.72	AUC _{0-T}	7.0	1273.02	1306.73	97.42	94.11	100.85
PARAMETER	TEST (n= 24)		REFERENCE (n= 24)																																																																																		
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)																																																																																	
C _{max} (ng/mL)	273.35	(24.9)	266.28	(22.8)																																																																																	
ln (C _{max})	5.5791	(4.7)	5.5578	(4.3)																																																																																	
T _{max} (hours) ^a	1.25	(0.50 - 5.00)	1.88	(0.50 - 5.00)																																																																																	
AUC _{0-T} (ng·h/mL)	1295.67	(19.3)	1330.53	(20.0)																																																																																	
ln (AUC _{0-T})	7.1492	(2.7)	7.1753	(2.7)																																																																																	
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1302.04	(19.2)	1336.57	(19.9)																																																																																	
ln (AUC _{0-∞})	7.1542	(2.7)	7.1801	(2.6)																																																																																	
Residual Area (%)	0.50	(58.7)	0.48	(65.8)																																																																																	
λ _Z (hours ⁻¹)	0.3998	(19.7)	0.4217	(17.8)																																																																																	
T _{half} (hours)	1.81	(22.2)	1.72	(27.0)																																																																																	
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																																																																																
		TEST (n= 24)	REFERENCE (n= 24)		LOWER	UPPER																																																																															
C _{max}	21.9	264.83	259.24	102.16	91.77	113.72																																																																															
AUC _{0-T}	7.0	1273.02	1306.73	97.42	94.11	100.85																																																																															
21. Результати безпеки	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 24 суб'єкти, усі з яких отримали Тест (Вілдагліптин) і Референс (Галвус®).</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ (SAE) і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження. Жоден суб'єкт не був вилучений дослідником з міркувань безпеки.</p> <p>Загалом про 5 ТЕАЕ повідомили 4 (17%) із 24 суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні. З цих ТЕАЕ 2 виникли після введення тесту, а інші 3 – після введення еталонного зразка. Три (60%) ТЕАЕ вважалися пов'язаними з прийомом ліків.</p> <p>У цьому дослідженні повідомлялося про низьку частоту ТЕАЕ. Найпоширенішим ТЕАЕ, про який повідомлялося в цьому дослідженні, був головний біль, який відчували 1 суб'єкт (4%), який отримував тест, і 2 суб'єкти (8%), які отримували еталон.</p> <p>Решта ТЕАЕ зазнали не більше ніж 1 суб'єкт (4%) на групу лікування. Втома спостерігалася після введення лише Тесту, тоді як біль у спині спостерігався після введення лише Еталонного.</p> <p>Частота ТЕАЕ була однаковою для суб'єктів, які отримували тест (8%) та еталон (8%). Захворюваність ТЕАЕ, пов'язаних із</p>																																																																																				

	<p>прийомом наркотиків, була подібною для суб'єктів, яким вводили Тест (8%) та Еталон (4%).</p> <p>ТЕАЕ, які спостерігалися під час дослідження, вважалися легкими (4/5, 80%) і помірними (1/5, 20%) за інтенсивністю. Під час дослідження жоден із суб'єктів не зазнав серйозного ТЕАЕ. Усі аномальні клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими за їхні нормальні діапазони, і дослідник не вважав жодне клінічно значущим. Крім того, вимірювання рівня глюкози в крові були в межах норми для всіх учасників цього дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, які використовуються для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним і еталонним складами, були виконані.</p> <p>Співвідношення тесту до еталонного геометричного LSmеans і відповідний 90% довірчий інтервал для Cmax і AUC0-T були в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджувана композиція (таблетка Вілдагліптин 50 мг, SAG Manufacturing S.L.U, Іспанія для Galenicum Health, S.L., Іспанія) вважається біоеквівалентною еталонній композиції (таблетка Galvus® 50 мг, Novartis Pharma GmbH (Німеччина)) натщесерце. .</p> <p>Загалом досліджувані препарати були загалом безпечними та добре переносилися учасниками цього дослідження.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис)</p> <p style="text-align: center;"><i>Владислав С. М.</i></p> <p style="text-align: center;">(П. І. Б.)</p>
--	---

CLINICAL TRIAL REPORT

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number if any)	Vildagliptin 50 mg Tablets
2. Applicant	EGIS Pharmaceuticals PLC
3. The manufacturer	SAG Manufacturing S.L.U, Spain
4. Conducted studies:	yes no if not, justify
1) the type of the medicinal product registered or planned to be registered	dipeptidyl peptidase 4 inhibitors
5. Full name of the clinical trial, clinical trial encoded number	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Vildagliptin 50 mg Tablets in Healthy Male and Female Volunteers/Fasting State VLI-P3-408
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Clinical trial period	from 2016/03/21 to 2016/03/30
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. The number of subjects	planned: 24 actual: 24
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to evaluate and compare the bioavailability and therefore to assess the bioequivalence of two different formulations of vildagliptin after a single oral dose administration under fasting conditions.
11. Clinical trial design	Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover study.
12. Main inclusion criteria	Subjects were male or female, at least 18 years of age but not older than 65 years. The main inclusion criteria were: <ul style="list-style-type: none"> • non- or ex-smokers • body mass index (BMI) ≥ 18.50 kg/m² and < 30.00 kg/m² • no clinically significant abnormality found in the 12-lead ECG performed at study entry • negative pregnancy test for female subjects • healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs) and laboratory tests (general biochemistry, hematology and urinalysis)

Egis Pharmaceuticals PLC

H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

Postal address: H-1475 Budapest 10 P.O. Box 100

Postal address for invoices: H-1475 Budapest 10 P.O. Box 111

Phone: +36-1-803-5555

Company registration number: 01-10-041762

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Vildagliptin Dosage form/Route of administration: Tablet / Oral Regimen: Single dose of 50 mg Batch no.: VLD1502
14. Reference drug, dosage, method of administration, strength	Name: Galvus® (vildagliptin) Dosage form/Route of administration: Tablet / Oral Regimen: Single dose of 50 mg Batch no.: B5276
15. Concomitant therapy	None. Restrictions applied in order to avoid possible effects on drug concentration measurements are described below: <ul style="list-style-type: none"> • Enzyme-modifying drugs were not allowed for 28 days prior to the first dosing and during the study. • Prescription medications used with the intention to treat a condition were not allowed for 28 days prior to the first dosing and during the study, unless judged differently by the principal investigator or designee. • Over-the-counter products were not allowed for 7 days prior to the first dosing and during the study. If vitamins were used as nutritional supplements in non-therapeutic doses (judged by the principal investigator or designee), they may have been accepted, but they must have been stopped at least 48 hours before the first dosing and during the study. • Alcohol consumption was not allowed for 58 hours prior to each dosing and during each study period. • Only non- or ex-smokers were allowed in this study. • Food or beverages containing xanthines were not allowed for 58 hours prior to each dosing and during each study period. • Food or beverages containing grapefruit and/or pomelo were not allowed for 7 days prior to the first dosing and during the study. <p>If a medication other than those specified in the protocol was used after the first drug dosing or at any time before the end of the study, the principal investigator or designee and/or the sponsor were to decide whether the subject was to be permitted to remain in the study depending on the drug used, the time of drug intake, etc. The drug and dose were to be noted.</p> <p>Systemic contraceptives and hormone replacement therapy were permitted.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	The main pharmacokinetic parameters of interest for this study were to be C_{max} and AUC_{0-T} . Other parameters such as T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, Residual Area, λ_Z and T_{half} were to be provided for information purposes only. Statistical inference of vildagliptin was to be based on a bioequivalence approach using the following standards: <ul style="list-style-type: none"> • The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_{0-T} were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.
17. Safety evaluation criteria	Safety was evaluated through assessment of adverse events, standard laboratory evaluations, and glycemia.
18. Statistical methods	Mathematical Model and Statistical Methods of Pharmacokinetic Parameters The main absorption and disposition parameters were calculated using a non-compartmental approach with a log-linear terminal phase assumption. The trapezoidal rule was used to estimate area under the curve. The terminal phase estimation was based on maximizing the coefficient of determination. The pharmacokinetic parameters of this trial were C_{max} , T_{max} , AUC_{0-T} , $AUC_{0-\infty}$, Residual Area, λ_Z and T_{half} .

The statistical analysis was based on a parametric ANOVA model of the pharmacokinetic parameters; the two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric means for the C_{max} , AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$ was based on ln-transformed data; the T_{max} was based on a non-parametric approach.

ANOVA model:

Fixed factors: sequence, period, treatment, subject (nested within sequence)

Criteria for Bioequivalence:

Statistical inference of vildagliptin was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:

- The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_{0-T} were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.

Safety:

Descriptive statistics.

19. Demographic indices of the study population (gender, age, race, etc.)	Summary of Demographic Characteristics (Safety Population)			
		Test (N=24)	Reference (N=24)	Overall (N=24)
Age (years)	N Mean (SD) Median Min, Max	24 43 (12) 43.5 23, 64	24 43 (12) 43.5 23, 64	24 43 (12) 43.5 23, 64
Gender [n(%)]	MALE FEMALE	8 (33.3) 16 (66.7)	8 (33.3) 16 (66.7)	8 (33.3) 16 (66.7)
Ethnicity [n(%)]	HISPANIC/LATINO NOT HISPANIC/NOT LATINO	3 (12.5) 21 (87.5)	3 (12.5) 21 (87.5)	3 (12.5) 21 (87.5)
Race [n(%)]	WHITE ASIAN	21 (87.5) 3 (12.5)	21 (87.5) 3 (12.5)	21 (87.5) 3 (12.5)
Weight (kg) [L]	N Mean (SD) Median Min, Max	24 65.3 (11.7) 61.00 45.6, 84.8	24 65.3 (11.7) 61.00 45.6, 84.8	24 65.3 (11.7) 61.00 45.6, 84.8
Height (cm)	N Mean (SD) Median Min, Max	24 164.0 (8.7) 164.50 150.0, 178.0	24 164.0 (8.7) 164.50 150.0, 178.0	24 164.0 (8.7) 164.50 150.0, 178.0
Body Mass Index (kg/m ²)	N Mean (SD) Median Min, Max	24 24.12 (2.92) 24.115 18.96, 29.62	24 24.12 (2.92) 24.115 18.96, 29.62	24 24.12 (2.92) 24.115 18.96, 29.62
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic Results:</p> <p>A single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, two-way, crossover comparative bioavailability study was conducted under fasting conditions on 24 healthy male and female subjects. The rate and extent of absorption of vildagliptin were measured and compared following a single dose (1 x 50 mg) of the Test and the Reference formulations. The bioavailability of the two formulations of</p>			

vildagliptin was equivalent under fasting conditions. The results from measured data based on 24 subjects are presented in the summary tables.

The pharmacokinetic results demonstrate that the geometric LSmean ratios of C_{max} and AUC_{0-T} of vildagliptin were 102.16% and 97.42%, respectively. For both parameters, the corresponding 90% confidence interval was included within the range of 80.00% to 125.00%.

The results of this study indicate that bioequivalence criteria were met when the Test formulation and the Reference product were administered under fasted conditions.

Pharmacokinetic Parameters

Vildagliptin

PARAMETER	TEST (n= 24)		REFERENCE (n= 24)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
C_{max} (ng/mL)	273.35	(24.9)	266.28	(22.8)
ln (C_{max})	5.5791	(4.7)	5.5578	(4.3)
T_{max} (hours) ^a	1.25	(0.50 - 5.00)	1.88	(0.50 - 5.00)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	1295.67	(19.3)	1330.53	(20.0)
ln (AUC_{0-T})	7.1492	(2.7)	7.1753	(2.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1302.04	(19.2)	1336.57	(19.9)
ln ($AUC_{0-\infty}$)	7.1542	(2.7)	7.1801	(2.6)
Residual Area (%)	0.50	(58.7)	0.48	(65.8)
λ_z (hours ⁻¹)	0.3998	(19.7)	0.4217	(17.8)
T_{half} (hours)	1.81	(22.2)	1.72	(27.0)

^a median and range are presented

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n= 24)	REFERENCE (n= 24)		LOWER	UPPER
C_{max}	21.9	264.83	259.24	102.16	91.77	113.72
AUC_{0-T}	7.0	1273.02	1306.73	97.42	94.11	100.85

^a units are ng/mL for C_{max} and ng·h/mL for AUC_{0-T}

21. Safety results

A total of 24 subjects entered the study, all of which received the Test (Vildagliptin) and the Reference (Galvus®).

No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. No subject was withdrawn by the investigator for safety reasons.

A total of 5 TEAEs were reported by 4 (17%) of the 24 subjects who participated in this study. Of these TEAEs, 2 occurred after administration of the Test and the other 3 after administration of the Reference. Three (60%) TEAEs were considered related to drug administration.

The TEAEs in this study were reported with a low incidence. The most common TEAE reported in this study was headache experienced by 1 subject (4%) dosed with the Test and 2 subjects (8%) dosed with the Reference. The remaining TEAEs were experienced by no more than 1 subject (4%) per treatment group. Fatigue was experienced after administration of only the Test whereas back pain was experienced after administration of only the Reference.

The incidence of TEAEs was the same for the subjects dosed with the Test (8%) and the Reference (8%). The incidence of drug-related TEAEs was similar for subjects administered the Test (8%) and the Reference (4%).

	<p>The TEAEs experienced during the study were deemed mild (4/5, 80%) and moderate (1/5, 20%) in intensity. None of the subjects experienced a severe TEAE during the study.</p> <p>All the abnormal clinical laboratory values were marginally higher or lower than their normal ranges and none were considered clinically significant by the investigator. Furthermore, blood glucose measurements were within normal range for all subjects in this study.</p>
22. Conclusion	<p>The results presented show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the C_{max} and AUC_{0-T} were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00%.</p> <p>Therefore, the Test formulation (Vildagliptin 50 mg tablet, SAG Manufacturing S.L.U, Spain for Galenicum Health, S.L., Spain) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Galvus® 50 mg tablet, Novartis Pharma GmbH (Germany)) under fasting conditions.</p> <p>Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.</p>

Applicant (Marketing
Authorisation Holder)



(signature)

Anna Cseh, Medical Director
Egis Pharmaceuticals PLC

(Full name)

УНІВЕРСИТЕТ

