

	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):	ГАЛЬВІНІЯ - М, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг/850 мг, 50 мг/1000 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно зі статтею 10(1) Директиви ЄС 2001/83/ЄС
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) всмоктування	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під

	керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) місцева переносимість	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

	джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Фармакодинаміка, фармакокінетичні та токсикологічні властивості Гальвінія-М добре відомі. Огляд доклінічних даних ґрунтується на інформації, що викладена у кількох наукових базах даних та публікаціях і стосується Гальвінія-М.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва, к.с., Чеська
Республіка в Україні (відповідно до доручення
від 18.05.2021 року)

Менеджер з регуляторних питань
ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА»



О.І.Перехрест

	Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	--

ЗВІТ
про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	ГАЛЬВІНІЯ-М/GALVINIA-М, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг/850 мг, 50 мг/1000 мг
2. Заявник	Зентіва, к.с. Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 102 37, Чеська Республіка
3. Виробник	Фарматен Інтернешнл С.А. Індастріал Парк Сейпс у префектурі Родопі, Блок №5, Родопі, 69300, Греція Фарматен С.А. 6. Дервенакіон, Палліні Аттікі, 15351, Греція
4. Проведені випробування:	так ні якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно зі статтею 10(1) Директиви ЄС 2001/83/ЄС
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ЗБАЛАНСОВАНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ВІДКРИТЕ ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ОДНІЄЇ ДОЗИ ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ, ЩО МІСТЯТЬ ВІДАГЛІПТИНУ 50 МГ ТА МЕТФОРМІНУ 1000 МГ, У ЗДОРОВИХ ДОРΟΣЛИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ ЗА УМОВИ ПРИЙОМУ ПІСЛЯ ЇЖІ З ДВОМА РЕЖИМАМИ ЛІКУВАННЯ, У ДВА ПЕРІОДИ ТА У ДВОХ ПОСЛІДОВНОСТЯХ. № 0432-18.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 03 листопада 2018 року Дата завершення дослідження: 15 листопада 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість пацієнтів	Запланована кількість 44 Кількість відкликаних до прийому дози 04. Отримали лікарський засіб: Період I - 42* Період II - 34

	<p>Кількість відкликаних після прийому дози/Відкликани 08</p> <p>Проаналізовано:</p> <p>42 (з яких відкликані учасники під номерами 1002, 1004, 1011, 1024, 2025, 1035, 1037 та 1039 також були проаналізовані згідно з вимогами протоколу)</p> <p>Включені до статистичного аналізу 34</p> <p>*У зв'язку з відкликанням до прийому дози, лише 42 учасники отримали дозу у Період I дослідження замість 44 учасників.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Надати характеристику фармакокінетичному профілю досліджуваного лікарського засобу спонсора у порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових, дорослих учасників за нормальних умов прийому після їжі для оцінки біоеквівалентності.
11. Дизайн клінічного випробування	Це збалансоване рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих добровольців за умови прийому після їжі з двома режимами лікування, у два періоди та у двох послідовностях зі скринінгом, що тривав 28 днів до прийому досліджуваного лікарського засобу у Періоді I.
12. Основні критерії включення	Після відповідної перевірки для участі в дослідженні залучалися некурці, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (включно), можуть зрозуміти та дотримуватися процедури дослідження, які згодні використовувати адекватні засоби контрацепції під час дослідження та в змозі дотримуватися надійного методу контрацепції (наприклад, презерватив зі сперміцидом) і дають свою письмову інформовану згоду. У них не було жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних знахідок під час скринінгу, вивчення анамнезу, клінічного обстеження, лабораторної оцінки, записів ЕКГ у 12 відведеннях і на рентгенівських знімках грудної клітки (задньо-передній вид).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування	Вілдагліптин 50 мг – Метформін 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: Фарматен Інтернешнл С.А.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еукреас® (Вілдагліптин 50 мг/Метформін 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)

	<p>Виробник: Новартіс Фарма ГмбХ.</p> <p>Власник реєстраційного посвідчення:</p> <p>Новартіс Єврофарм Лімітед, Фрімлі Бізнес Парк, Кемберлі GU16 7SR, Велика Британія.</p>
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження про супутню терапію не повідомлялося.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність:</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб Т визнається біоеквівалентним референтному лікарському засобу R, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів вілдагліптину та метформіну.</p> <p>Параметри прийнятності: Діапазон C_{max} і AUC_{0-t} 90% Ді: 80,00- 125,00</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали шляхом клінічного обстеження, оцінки життєво важливих ознак, оральної температури тіла, значень електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенівського знімка грудної клітки (задньо-передній вид), моніторингу рівня глюкози в крові, клінічних лабораторних параметрів (наприклад, біохімічного та гематологічного аналізу крові, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічної події.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для фармакокінетичних параметрів вілдагліптину та метформіну розраховано та надано описову статистику.</p> <p>Для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} вілдагліптину та метформіну застосовувався аналіз ANOVA.</p> <p>Використовуючи двосторонні тести на біоеквівалентність, 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх квадратів між лікарськими формами розраховуються для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} вілдагліптину та метформіну.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середнє ± стандартне відхилення віку, зросту, ваги та ІМТ 42 учасників (учасники під номерами 1001-1016, 2017, 1018-1024, 2025, 1026-1033, 1035 та 1037-1044), які отримували дози в дослідженні та 34 учасника (учасники з номерами 1001, 1003, 1005, 1010, 1012-1016, 1018-1023, 1026-1033, 1038, 1040-1044 і 2017), які були включені в</p>

оцінку біоеквівалентності, такі:

Параметр (одиниці)	Середнє значення SD	
	N = 42 (учасники, що отримали лікарський засіб)	N=34 (учасники, включені в оцінку біоеквівалентності)
Вік (роки)	31.5± 5.58	30.6 ±5.46
Зріст (см)	166.39± 5.796	166.10± 6.078
Вага (кг)	64.014 ±10.4197	62.962 ±10.1967
ІМТ (кг/м ²)	23.070± 3.2197	22.766± 3.0981

Середнє значення та значення стандартного відхилення (± SD) віку, зросту, ваги та ІМТ учасників наведено в Розділі 14.1 (Демографічні дані), а демографічні дані учасників наведено в Додатку № 16.2.4 (Демографічні дані) в ч. 5 досьє.

20. Результати ефективності

Відагліптин:

Результати відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, відношення, 90% довірчий інтервал, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність) досліджуваного лікарського засобу Т порівняно з референтним лікарським засобом R для відагліптину підсумовані в наступній таблиці:

Результати щодо відносної біодоступності для відагліптину (N=34)

Параметри	Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень			90% довірчий інтервал	Інтрасуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний лікарський засіб Т	Референтний лікарський засіб R	Співвідношення (T/R) %			
Для C _{max}	173,288	163,236	106,2	97,88- 115,13	19,6	99,7
Для AUC _{0-t}	1150,474	1079,593	106,6	103,47-109,75	7,1	100,0

Метформін:

Результати відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, відношення, 90% довірчий інтервал, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність) досліджуваного лікарського засобу Т порівняно з референтним лікарським засобом R для метформіну підсумовані в наступній таблиці:

Результати щодо відносної біодоступності для метформіну (N=34)

Параметри	Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень			90% довірчий інтервал	Інтрасуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний лікарський засіб Т	Референтний засіб R	Співвідношення (T/R) %			
Для C _{max}	1831,325	1962,230	93,3	86,84-100,30	17,4	99,9
Для AUC _{0-t}	19817,891	20369,076	97,3	93,21- 101,56	10,3	100,0

21. Результати безпеки	<p>Повідомлялося про одне (01) небажане явище (НЯ) в Період I дослідження. Побічна подія виникла після введення досліджуваного лікарського засобу Т і мала легкий перебіг. Оцінка імовірності цього НЯ була визначена як можлива. Учаснику було надано відповідне лікування та здійснювалося спостереження до зникнення проявів НЯ.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертельних випадків, значних або серйозних НЯ.</p>
22. Висновки	<p>Є біоеквівалентним референтному лікарському засобу.</p> <p>У ході проведення дослідження було доведено, що досліджуваний лікарський засіб ГАЛЬВІНІЯ-М/ GALVINIA-M (вілдагліптин 50 мг/метформін 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг/1000 мг, виробництва Фарматен Інтернешнл С.А відповідає критеріям біоеквівалентності референтному лікарському засобу Еукреас® (вілдагліптин 50 мг/метформін 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), виробництва Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина після застосування разової дози згідно з протоколом.</p>

**Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва, к.с., Чеська
Республіка в Україні (відповідно до доручення
від 18.05.2021 року)**

**Начальник регуляторного відділу
ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА»**



Б.Д.Амері

	Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

**Звіт
про клінічне випробування № 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	ГАЛЬВІНІЯ-М/GALVINIA-M, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг/850 мг, 50 мг/1000 мг
2. Заявник	Зентіва, к.с. Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 102 37, Чеська Республіка
3. Виробник	Фарматен Інтернешл С.А. Індастріал Парк Сейпс у префектурі Родопі, Блок №5, Родопі, 69300, Греція Фарматен С.А. 6. Дервенакіон, Палліні Аттікі, 15351, Греція
4. Проведені випробування:	так ні якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно зі статтею 10 (1) Директиви ЄС 2001/83/ЄС
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	ОДНОДОЗОВЕ, ЗБАЛАНСОВАНЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, З ДВОМА РЕЖИМАМИ ЛІКУВАННЯ, ДВОПЕРІОДНЕ, ДВОПОСЛІДОВНЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ДВОХ ПРЕПАРАТІВ ВІЛДАГЛІПТИНУ 50 МГ - МЕТФОРМІН 850 МГ ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ, У ЗВИЧАЙНИХ, ЗДОРОВИХ, ДОРОСЛИХ, ДОБРОВОЛЬЦІВ ЗА УМОВИ ПРИЙОМУ ПІСЛЯ ЇЖІ. № 0639- 18
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 20 лютого 2019 року Дата завершення дослідження: 26 лютого 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість пацієнтів	Кількість учасників (запланована та проаналізована): Запланована кількість 44 Кількість відкликаних до прийому дози/Відкликани 00 Отримали лікарський засіб: Період I - 44 Період II - 42 Кількість відкликаних після прийому дози/Відкликани 05 Проаналізовано:

	44 (з яких відкликані учасники під номерами 1005, 1013, 1025, 1027 та 1034 також були проаналізовані згідно з вимогами протоколу) Включені до статистичного аналізу 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Надати характеристику фармакокінетичному профілю досліджуваного лікарського засобу спонсора у порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових, дорослих учасників за нормальних умов прийому після їжі для оцінки біоеквівалентності.
11. Дизайн клінічного випробування	Це збалансоване рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих добровольців за умови прийому після їжі з двома режимами лікування, у два періоди та у двох послідовностях зі скринінгом, що тривав 28 днів до прийому досліджуваного лікарського засобу у Періоді I.
12. Основні критерії включення	Після відповідної перевірки для участі в дослідженні залучалися некурці, здорові, дорослі добровольці (чоловіки) віком від 18 до 45 років (включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (включно), можуть зрозуміти та дотримуватися процедури дослідження, які згодні використовувати адекватні засоби контрацепції під час дослідження та в змозі дотримуватися надійного методу контрацепції (наприклад, презерватив зі сперміцидом) і дають свою письмову інформовану згоду. У них не було жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних знахідок під час скринінгу, вивчення анамнезу, клінічного обстеження, лабораторної оцінки, записів ЕКГ у 12 відведеннях і на рентгенівських знімках грудної клітки (задньо-передній вид). Для участі в дослідженні були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування	Вілдагліптин 50 мг – Метформін 850 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: Фарматен Інтернешнл С.А.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еукреас® 50 мг/850 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (вілдагліптин/метформін 50 мг/850 мг, таблетки, вкриті оболонкою) Виробник: Новартіс Фарма ГмбХ, власник реєстраційного посвідчення у Німеччині: Новартіс Єврофарм Лімітед, Фрімлі Бізнес Парк, Кемберлі GU16 7SR, Велика Британія
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження про супутню терапію не повідомлялося.
16. Критерії оцінки ефективності	Досліджуваний лікарський засіб Т визнається біоеквівалентним референтному лікарському засобу R, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів вілдагліптину та метформіну. Параметри: Ст _{max} і АUC _{0-t} Діапазон прийнятності 90% ДІ: 80,00-125,00%
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали шляхом клінічного обстеження, оцінки життєво важливих ознак, оральної температури тіла, значень електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях.

18. Статистичні методи	<p>рентгенівського знімка грудної клітки (задньо-передній вид), моніторингу рівня глюкози в крові, клінічних лабораторних параметрів (наприклад, біохімічного та гематологічного аналізу крові, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічної події.</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів вілдагліптину та метформіну розраховано та надано описову статистику. Для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} вілдагліптину та метформіну застосовувався аналіз ANOVA.</p> <p>Використовуючи двосторонні тести на біоеквівалентність, 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх квадратів між лікарськими формами розраховуються для логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} вілдагліптину та метформіну.</p>																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середнє \pm стандартне відхилення віку, зросту, ваги та ІМТ 44 учасників (учасники під номерами та 1001-1044), які отримували дози в дослідженні та 39 учасника (учасники з номерами 1001-1004, 10061012, 1014-1024, 1026, 1028-1033 та 1035-1044), які були включені в оцінку біоеквівалентності, такі:</p> <table border="1" data-bbox="655 1043 1366 1249"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє значення SD</th> </tr> <tr> <th>N = 44 (учасники, що отримали лікарський засіб)</th> <th>N=39 (учасники, включені в оцінку біоеквівалентності)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>32.7 \pm 6.82</td> <td>32.7 \pm 6.76</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>165.26 \pm 5.664</td> <td>165.01 \pm 5.663</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>62.239 \pm 7.6760</td> <td>61.851 \pm 7.5599</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>22.792 \pm 2.6375</td> <td>22.722 \pm 2.6327</td> </tr> </tbody> </table> <p>Середнє значення та значення стандартного відхилення (\pm SD) віку, зросту, ваги та ІМТ учасників наведено в Розділі 14.1 (Демографічні дані), а демографічні дані учасників наведено в Додатку № 16.2.4 (Демографічні дані), подані в ч. 5 досьє.</p>	Параметр (одиниці)	Середнє значення SD		N = 44 (учасники, що отримали лікарський засіб)	N=39 (учасники, включені в оцінку біоеквівалентності)	Вік (роки)	32.7 \pm 6.82	32.7 \pm 6.76	Зріст (см)	165.26 \pm 5.664	165.01 \pm 5.663	Вага (кг)	62.239 \pm 7.6760	61.851 \pm 7.5599	ІМТ (кг/м ²)	22.792 \pm 2.6375	22.722 \pm 2.6327							
Параметр (одиниці)	Середнє значення SD																								
	N = 44 (учасники, що отримали лікарський засіб)	N=39 (учасники, включені в оцінку біоеквівалентності)																							
Вік (роки)	32.7 \pm 6.82	32.7 \pm 6.76																							
Зріст (см)	165.26 \pm 5.664	165.01 \pm 5.663																							
Вага (кг)	62.239 \pm 7.6760	61.851 \pm 7.5599																							
ІМТ (кг/м ²)	22.792 \pm 2.6375	22.722 \pm 2.6327																							
20. Результати ефективності	<p>Вілдаголіптин:</p> <p>Результати відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, відношення, 90% довірчий інтервал, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність) досліджуваного лікарського засобу T порівняно з референтним лікарським засобом R для вілдагліптину підсумовані в наступній таблиці:</p> <p><u>Результати щодо відносної біодоступності для вілдагліптину (N=39)</u></p> <table border="1" data-bbox="632 1704 1342 1995"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Інтрасуб'єктна варіабельність (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб T</th> <th>Референтний лікарський засіб R</th> <th>Співвідношення (T/R)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Для C_{max}</td> <td>165.126</td> <td>162.174</td> <td>101.8</td> <td>92.52- 112.05</td> <td>25.4</td> <td>98,5</td> </tr> <tr> <td>Для AUC_{0-t}</td> <td>995,964</td> <td>1014,197</td> <td>98,2</td> <td>90,02- 107,13</td> <td>23,0</td> <td>99,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Метформін:</p> <p>Результати відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, відношення, 90% довірчий</p>	Параметри	Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень			90% довірчий інтервал	Інтрасуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)	Досліджуваний лікарський засіб T	Референтний лікарський засіб R	Співвідношення (T/R)%	Для C_{max}	165.126	162.174	101.8	92.52- 112.05	25.4	98,5	Для AUC_{0-t}	995,964	1014,197	98,2	90,02- 107,13	23,0	99,4
Параметри	Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень			90% довірчий інтервал	Інтрасуб'єктна варіабельність (%)				Потужність (%)																
	Досліджуваний лікарський засіб T	Референтний лікарський засіб R	Співвідношення (T/R)%																						
Для C_{max}	165.126	162.174	101.8	92.52- 112.05	25.4	98,5																			
Для AUC_{0-t}	995,964	1014,197	98,2	90,02- 107,13	23,0	99,4																			

інтервал, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність) досліджуваного лікарського засобу Т порівняно з референтним лікарським засобом R для метформіну підсумовані в наступній таблиці:

Результати щодо відносної біодоступності для метформіну (N=39)

Параметри	Співвідношення скоригованих геометричних середніх значень			90% довірчий інтервал	Інтрасуб'єктна варіабельність (%)	Потужність (%)
	Досліджуваний лікарський засіб Т	Референтний лікарський засіб R	Співвідношення (T/R)%			
Для C_{max}	1433,968	1560,291	91,9	86,70-97,42	15,3	100,0
Для AUC_{0-t}	14962,297	16120,237	92,8	88,50-97,34	12,5	100,0

21. Результати безпеки

Повідомлялося про чотири (04) небажаних явища (НЯ) у трьох (03) учасників проведення дослідження. Усі НЯ були зареєстровані в Період II дослідження. Два (02) НЯ були зареєстровані в учасника після введення референтного лікарського засобу R і два (02) НЯ були зареєстровані в учасників після введення досліджуваного лікарського засобу T.

Усі НЯ мали легкий характер, і за учасниками спостерігали до зникнення НЯ.

Причинний зв'язок був оцінений як малоймовірний для двох (02) НЯ і як можливий для двох (02) НЯ.

Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертельних випадків або серйозних НЯ.

Однак із загальної кількості повідомлених чотирьох (04) НЯ одне (01) НЯ було значним. Учасник був виключений з дослідження за медичними показаннями. Учаснику було надано відповідне лікування та здійснювалося спостереження до зникнення проявів НЯ. Оцінка імовірності цього НЯ була визначена як малоймовірна.

22. Висновки

Є біоеквівалентним референтному лікарському засобу.

У ході проведення дослідження було доведено, що досліджуваний лікарський засіб ГАЛЬВІНІЯ-М/ GALVINIA-M (вілдагліптин 50 мг/метформін 850 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг/850 мг, виробництва Фарматен Інтернешнл С.А. відповідає критеріям біоеквівалентності референтному лікарському засобу Еукреас® (вілдагліптин 50 мг/метформін 850 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), виробництва Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина після застосування разової дози згідно з протоколом.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення) Зентіва, к.с., Чеська Республіка в Україні (відповідно до доручення від 18.05.2021 року)

Начальник регуляторного відділу ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА»



Б.Д.Амери