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

<table>
<tr><td colspan="3">1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):</td><td colspan="4">ІРСАМЛА®,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою,
по 5 мг або по 10 мг або по 15 мг
або по 20 мг</td></tr>
<tr><td colspan="3">1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td colspan="4">Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.</td></tr>
<tr><td colspan="3">2) проведені дослідження</td><td>о</td><td>так</td><td>✓</td><td>ні</td><td>якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td colspan="7">Обґрунтування: Це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Фармакологія:</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td colspan="3">1) первинна фармакодинаміка</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td colspan="3">2) вторинна фармакодинаміка</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td colspan="3">3) фармакологія безпеки</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td colspan="3">4) фармакодинамічні взаємодії</td><td colspan="4">-</td></tr>
</table>

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	-

З повагою,

Тетяна ГОНЧАРОВА
Консультант з питань обігу ЛЗ
ТОВ «Егіс Україна»
Тел.: +380 50 489 9160
E-mail: tetiana.honcharova@egis.ua

М.П.

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)	**ІРСАМЛА®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або по 10 мг або по 15 мг або по 20 мг**
2. Заявник	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина
3. Виробник	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина *(випуск серії)*, Санта Фарма Ілак Санай А.С., Туреччина, *(виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування та контроль (за винятком визначення вмісту домішок N-нітрозо-вортіоксетину))*; Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта *(контроль вмісту домішок N-нітрозо-вортіоксетину та мікробіологічного контролю)*.
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу ІІІ Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Вортіоксетин таблетки, вкриті оболонкою, 20 мг, виробництва «Санта Фарма Ілач Санаї А.Ш.», Туреччина, та лікарського засобу Брінтеллікс (Вортіоксетин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, виробництва «Х. Лундбек А/С», Оттіліавей 9, 2500, Валбі, Данія, із застосуванням двох методів лікування, двох послідовностей, двох періодів, однократних доз, перехресного методу, у здорових дорослих людей натщесерце. Номер проєкту: AZBE122014
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 листопада 2021 р. до 18 грудня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне	Індія

випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність між досліджуваною (Т) та еталонною (R) рецептурами.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване дослідження біоеквівалентності із застосуванням двох методів лікування, двох послідовностей, двох періодів, однократних доз, перехресного методу.
12. Основні критерії включення	У дослідження були включені здорові чоловіки та/або невагітні жінки, які не годують грудьми, грамотні добровольці віком від 18 до 45 років (обидва роки включно) з ІМТ 18,50–29,99 кг/м^2 та вагою > 50 кг, яких було визнано здоровими на основі анамнезу, загального та системного обстеження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вортіоксетин таблетки, вкриті оболонкою, 20 мг (виробництва «Санта Фарма Ілач Санаї А.Ш.», Туреччина) Доза: 01 × 20 мг, Спосіб застосування: Перорально, запиваючи 240 мл води, у положенні сидячи, натщесерце.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Брінтеллікс (Вортіоксетин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг (виробництва «Х. Лундбек А/С», Оттіліавей 9, 2500, Валбі, Данія) Доза: 01 × 20 мг, Спосіб застосування: Перорально, запиваючи 240 мл води, у положенні сидячи, натщесерце.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння, 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення (досліджуваний препарат/препарат порівняння) середніх найменших квадратів логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів (Cmax та AUC0-72) повинен знаходитися в межах від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася від періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом клінічних обстежень, визначення життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, клінічних лабораторних показників (наприклад, загального аналізу крові, біохімії крові, аналізів

	сечі та серологічних тестів) та моніторингу самопочуття учасників, симптомів та ознак побічних ефектів.
18. Статистичні методи	Для досліджуваного препарату та препарату порівняння було надано дані описової статистики (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення, стандартна похибка, геометричне середнє, діапазон та коефіцієнт варіації) всіх фармакокінетичних параметрів. 90% довірчі інтервали (ДІ) співвідношення середніх геометричних значень Cmax та AUC0-72 для досліджуваного препарату/ препарату порівняння були розраховані на основі методу середніх найменших квадратів (LSMEANS) і оцінки дисперсійного аналізу (ANOVA). Весь статистичний аналіз було виконано за допомогою програмного забезпечення PROC GLM SAS® версії 9.4, а фармакокінетичний аналіз - за допомогою програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin® версії 8.3.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 36 добровольців азійського походження. Усі 36 добровольців були чоловіками. Усі добровольці були здоровими, віком від 24 до 45 років та ІМТ від 18,79 до 29,93 кг/м^2.
20. Результати ефективності	Первинні фармакокінетичні параметри Cmax та AUC0-72 увійшли в межі 90% довірчого інтервалу 80,00%-125,00%.
21. Результати безпеки	Усіх учасників оцінювали на предмет їхнього самопочуття протягом усього дослідження. Загалом 4 учасники повідомили про 4 побічні ефекти; всі 4 побічні ефекти були зареєстровані після введення препарату, порівняння, а при застосуванні досліджуваного препарату не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Відсоток побічних ефектів у дослідженні для препарату порівняння становить (11,11%). Побічні ефекти були легкими або помірними за тяжкістю, можливо пов'язаними або не пов'язаними з досліджуваним препаратом, і всі вони зникли без будь-яких наслідків. Серйозних побічних ефектів не спостерігалося. Таким чином, можна вважати, що як досліджуваний препарат, так і препарат порівняння добре переносилися в обраних дозах у відібраній досліджуваній популяції.
22. Висновок (заключення)	Була продемонстрована біоеквівалентність між лікарським засобом Вортіоксетин таблетки,

	вкриті оболонкою, 20 мг, виробництва «Санта Фарма Ілач Санаї А.Ш.», Туреччина, та лікарським засобом Брінтеллікс (Вортіоксетин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, виробництва «Х. Лундбек А/С», Оттіліавей 9, 2500, Валбі, Данія, у здорових дорослих людей натщесерце.

З повагою,

Тетяна ГОНЧАРОВА
Консультант з питань обігу ЛЗ
ТОВ «Егіс Україна»
Тел.: +380 50 489 9160
E-mail: tetiana.honcharova@egis.ua

М.П.