

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Семправил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	√	ні	якщо ні, обґрунтуйте
<p>Пароксетин та інші СІЗЗС, хоча і мають властивість блокади зворотного захоплення 5-НТ, що спостерігається у трициклічних або тетрациклічних антидепресантів, хімічно відрізняються. Як препарат класу СІЗЗС, характерний механізм дії пароксетину полягає в блокуванні транспортера зворотного захоплення серотоніну і, таким чином, підвищення концентрації синаптичного серотоніну. Сучасна теорія припускає, що знижена концентрація серотоніну в пригніченому мозку викликає активізацію серотонінергічних рецепторів. Підвищуючи синаптичну концентрацію серотоніну, пароксетин, таким чином, викликає зниження регуляції раніше активізованих рецепторів серотоніну, таким чином нормалізуючи концентрацію рецепторів. Крім того, у дослідженні радіолігандів пароксетин виявив деяку спорідненість до мускаринових, адренергічних (альфа і бета), дофамінергічних (D2), серотонінергічних (5-НТ2) та гістамінергічних (H1) рецепторів. Виявилось, що ці рецептори також впливають на його антидепресивну дію, а також на профіль побічних ефектів.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Електрофізіологічні заходи продемонстрували, що пароксетин підвищує пильність у тварин. Пероральні дози пароксетину від 0,32 до 18 мг/кг шурам подовжували період неспання та скорочували періоди повільних хвиль і парадоксальних періодів сну залежно від дози. Як і інші селективні інгібітори поглинання 5-НТ, пароксетин у дозі 5 мг/кг внутрішньовенно викликає симптоми надмірної стимуляції 5-НТ-рецепторів при введенні шурам, яким раніше вводили інгібітори моноаміноксидази (МАО), такі як транліципромін або фенелзин, або прекурсор 5-НТ L-триптофану.</p>				



2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження поведінки та ЕЕГ показують, що пароксетин слабо активує у дозах, що перевищують ті, які зазвичай необхідні для інгібування зворотного захоплення 5-НТ. Активуючі властивості не є «амфетаміноподібними» за своєю природою. У щурів, навчених розрізняти d-амфетамін, 1 мг/кг внутрішньовенно, від фізіологічного розчину, не спостерігалось генералізації на амфетамін після введення пароксетину (0,3, 1, 3 або 10 мг/кг, внутрішньочеревна ін'єкція). У дозі 50 мг/кг перорально пароксетин знижував поріг виникнення судом, спричинених електрошоком у мишей.
3) вторинна фармакодинаміка	Дослідження на тваринах показують, що пароксетин добре переноситься серцево-судинною системою. Коли порівнювали серцево-судинні ефекти пароксетину та амітриптиліну у кроликів у свідомості та під анестезією, були необхідні внутрішньовенні дози пароксетину приблизно в 2–4 рази вищі (у розрахунку на мг/кг), ніж амітриптиліну, для значних змін артеріального тиску, ЧСС і електрокардіографічних показників.
4) фармакодинамічні взаємодії	<p><u>Антигіпертензивні ефекти</u></p> <p>Дослідження на щурах зі спонтанною гіпертензією показують, що, на відміну від антидепресантів, які пригнічують поглинання норадреналіну, пароксетин у дозі 5 мг/кг, внутрішньочеревна ін'єкція, має значно знижену схильність до інгібування антигіпертензивних ефектів гуанетидину.</p> <p><u>Серцево-судинна система</u></p> <p>5-НТ транспортується до тромбоцитів крові та центральних нейронів за допомогою аналогічного механізму активного поглинання транспортера в клітинній мембрані. Таким чином, як і інші селективні інгібітори зворотного захоплення 5-НТ, введення пароксетину призводить до виснаження 5-НТ у тромбоцитах. Про це повідомлялося після багаторазового щоденного введення пароксетину в дозах 0,1, 1 та 10 мг/кг внутрішньовенно мишам і щурам, від 1 до 7,5 мг/кг перорально мавпам і 10-50 мг перорально здоровим людям-добровольцям. Аналогічно було показано, що у пацієнтів із депресією після введення пароксетину рівень 5-НТ у цільній крові був знижений.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Не застосовно



2) поглинання	<p>Пароксетин, антидепресант із високою спорідненістю до місць повторного захоплення серотоніну (5-НТ), є потенційним індикатором цих місць. Ми визначили кінетичні властивості [3Н] пароксетину в мозку щурів <i>in vivo</i>. Щодо [14С]-йод-антипірину, індекс поглинання мозком [3Н]-пароксетину становив 60–70%. Односпрямований кліренс [3Н]-пароксетину в крові становив 0,05-0,12 мл г-1 хв-1, що нижче, ніж очікувалося за значеннями індексу поглинання мозком. Об'єм розподілу в рівноважному стані становив 3,5 мл/мкг у проміжному мозку та 1,8 мл/г у мозочку, що свідчить про потенціал зв'язування одиниці. Авторентгенограми через чотири години після ін'єкції [3Н]-пароксетину (300 мкКі, внутрішньочеревна ін'єкція) виявили гетерогенне зв'язування, що відповідає розрахованому потенціалу зв'язування. Зв'язування майже відсутнє в мозочку і було найвищим у дорсальному вигині, верхньому колікулосі, дорсальному гіпоталамусі та енторинальній корі, але не досягало рівноваги за чотири години циркуляції індикатора. Специфічне зв'язування по відношенню до черв'яка було витіснено попередньою обробкою флуоксетином (10 мг/кг, внутрішньочеревна ін'єкція.).</p>
3) розподіл	Не застосовно
4) метаболізм	<p>Метаболічний шлях пароксетину був охарактеризований Хаддоком і співавт. Переважаючими метаболітами плазми є дуже слабкі інгібітори поглинання L3Н1-5-НТ синапсомами мозку щурів <i>in vitro</i> порівняно з пароксетином. Тому, хоча вони присутні в плазмі у вищих концентраціях, ніж пароксетин, вони навряд чи сприятимуть фармакологічним ефектам вихідного препарату <i>in vivo</i>.</p>
5) виведення	Не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	Щодо клінічної дози, гостра LD ₅₀ пароксетину дуже висока як у мишей, так і у щурів (приблизно 350 мг/кг).



2) токсичність багатократних доз	Рівні нетоксичного ефекту у мавп-резусів та щурів перевищували рекомендований діапазон клінічних доз у 4–10 разів та у 6–15 разів відповідно. При більш високих дозах (40 мг/кг протягом 3 місяців і 25 мг/кг протягом 12 місяців) спостерігався ліпідоз у кількох тканинах щурів (легені, мезентеріальні лімфатичні вузли, придатки яєчка, тканини сітківки ока – останні лише за допомогою електронної мікроскопії). Оскільки пароксетин є ліпофільним аміном із гідрофобною та гідрофільною частинами, він може накопичуватися в лізосомах, що призводить до порушення катаболізму ліпідів і, отже, до накопичення ліпідів у лізосомах. Слід зазначити, що незначний ступінь ліпідозу, який спостерігався у щурів, був обмежений дозами та рівнями в плазмі, набагато вищими, ніж у людини. У клінічному дослідженні, в якому досліджували пластинчасті тільця включення у периферичних лейкоцитах під час тривалої терапії, не було виявлено різниці між плацебо та пароксетином.
3) генотоксичність:	
<i>in vitro</i>	Пароксетин не виявив генотоксичних ефектів у 5 аналізах <i>in vitro</i> , які включали наступне: аналіз бактеріальної мутації, аналіз мутації лімфоми миші, аналіз незапланованого синтезу ДНК, <i>in vitro</i> на лімфоцитах людини.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	Пароксетин не виявив генотоксичних ефектів у 2 аналізах <i>in vivo</i> , які включали наступне: цитогенетичні аберації <i>in vivo</i> в кістковому мозку миші та в домінантному летальному тесті на щурах.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	У дослідженнях тривалості життя на щурах (دوزи 1, 5 і 20 мг/кг/добу) та мишах (دوزи 1, 5 і 25 мг/кг/добу) не було виявлено канцерогенного потенціалу. Незалежно від дозування збільшення злоякісних пухлин клітин печінки спостерігалось у самців мишей при дозуванні 1 і 5 мг/кг/добу, що було статистично значущим при дозі 5 мг/кг/добу. Підвищення дози 25 мг/кг/добу або у самок мишей не спостерігалось, а захворюваність була в межах історичного контрольного діапазону.
короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовно
додаткові дослідження	Не застосовно



5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Відомо, що 5-гідрокситриптамін та сполуки, що модулюють цей амін, впливають на репродуктивну функцію тварин і при високих рівнях доз викликають виражену явну токсичність. Було показано, що пароксетин у дозі 15 мг/кг та 50 мг/кг (гідрохлоридна сіль) порушує репродуктивну функцію у щурів. У самців щурів хронічне введення дози 50 мг/кг асоціювалося з гранулематозними реакціями у придатках яєчка, які супроводжувалися атрофією та дегенерацією сім'яних каналців. Біологічно значущого впливу на фертильність самок щурів не було, але кількість жовтих тіл дещо зменшилася, а передімплантаційні втрати дещо зросли при дозі 50 мг/кг у зв'язку з вираженою токсичністю для матері.
ембріотоксичність	Дослідження репродуктивної функції проводили на щурах і кроликах у дозах, що до 42 і 5 разів перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини (60 мг) на основі мг/кг. Це в 8,3 (щур) і 1,7 (кролик) разів перевищення максимальної рекомендованої дози для людини на основі мг/м ² . Ці дослідження не виявили доказів тератогенної дії або селективної токсичності для ембріона.
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовно
дослідження, в яких препарат вводять потомству (статевозрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	Не застосовно
6) місцева переносимість:	Не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовно
імунотоксичність	Не застосовно
вивчення механізмів дії	Не застосовно
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не застосовно



токсичність домішок	Не застосовно
інше	Не застосовно
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	Не застосовно
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Усенко О.А



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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Семправил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг				
2. Заявник	ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна				
3. Виробник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	ТАК	<input type="checkbox"/>	НІ	якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер протоколу клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, збалансоване, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, однодозове, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні таблеток пароксетину 20 мг виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія та таблеток Сероксат 20 мг виробництва ГлаксоСмітКляйн, Великобританія у здорових дорослих людей при застосуванні натще. Дослідження No: 013-21				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (фаза I)				
7. Період клінічного випробування	3 28-06-2021 по 16-07-2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 30				



<p>10. Мета та другорядні завдання клінічного дослідження</p>	<p>Ціль/Основна мета: Провести дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні таблеток пароксетину 20 мг виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія та таблеток Сероксат 20 мг виробництва ГлаксоСмісКляйн, Великобританія для здорових дорослих людей при застосуванні натще.</p> <p>Додаткова мета: Моніторинг і оцінка відносної безпеки та переносимості тестового та референтного препаратів пароксетину.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване відкрите, збалансоване, двоперіодне, двопослідовне, двостороннє перехресне, однодозове, дослідження біоеквівалентності при пероральному застосуванні таблеток пароксетину 20 мг виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія та таблеток Сероксат 20 мг виробництва ГлаксоСмісКляйн, Великобританія у здорових дорослих людей при застосуванні натще</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Люди віком від 18 до 45 років включно. 2. ІМТ від 18,5 до 30,0 кг/м² включно при масі тіла ≥ 50 кг. 3. Суб'єкти, у яких рівень гемоглобіну $\geq 12,5$ г/дл для чоловіків і ≥ 12 г/дл для жінок. 4. Нормальні життєві показники (артеріальний тиск, частота пульсу і температура тіла).
<p>13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат: Семправил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг</p> <p>Спосіб застосування: Перорально, запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду в положенні сидячи.</p> <p>Сила дії: таблетки по 20 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний препарат: Сероксат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг</p> <p>Спосіб застосування: Перорально, запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду в положенні сидячи.</p> <p>Сила дії: таблетки по 20 мг</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутньої терапії суб'єктам не призначали.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефектності</p>	<p>Первинні параметри C_{max} та AUC_{0-t}</p> <p>90% довірчі інтервали для C_{max} і AUC_{0-t} пароксетину знаходяться в межах критеріїв біоеквівалентності ($\geq 80,00\%$ і $\leq 125,00\%$).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінки безпеки перед дослідженням, проведені для скринінгу добровольців, включали ЕКГ у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, гематологію перед дослідженням, біохімію, аналіз сечі та серологію. Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводилися тести на алкоголь в сечі та скринінг сечі на наркотики, щоб виявити будь-яке нещодавнє вживання психоактивними



речовинами учасниками. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальне та системне обстеження.

- Крім того, лікар здійснював скринінг-оцінку на COVID-19, коли добровольця було визнано здоровим і без будь-яких відповідних ознак і симптомів, тоді лише добровольця було проінструктовано щодо подальших заходів скринінгу.
- Оцінку за шкалою депресії та оцінку тенденції до суїцидальної поведінки проводили під час реєстрації кожного періоду.

18. Статистичні методи

- Програмне забезпечення: SAS®, версія 9.4 з використанням PROC GLM.
- N, середнє значення, мінімум, максимум, стандартне відхилення, стандартна помилка, медіана, CV% геометричне середнє та коефіцієнт варіації були розраховані для концентрації пароксетину в плазмі.
- Ln-трансформовані фармакокінетичні параметри C_{max} та AUC_{0-t} для пароксетину були статистично проаналізовані за допомогою PROC GLM SAS Statistical Software Version 9.4, SAS Institute, Inc., CARY, США.
- Для порівняння середніх значень фармакокінетичних параметрів, визначених після введення тестового та референтного препаратів, використовувалися два односторонні t-тести на рівні 5% значущості.
- 90% довірчих інтервалів (T/R) були розраховані та повідомлені для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для пароксетину.
- Співвідношення середнього геометричного найменшого квадрата для тестового та референтного препаратів було розраховано для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для пароксетину.
- Щоб встановити біоеквівалентність, 90% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_{0-t} досліджуваного продукту над довірчим інтервалом для референтного продукту повинен знаходитися в межах допустимого діапазону $\geq 80,00\%$ і $\leq 125,00\%$ для пароксетину.
- Сила дії (тобто ймовірність виявлення 20% різниці щодо LSM для референтного лікування на 5% рівнях значущості за допомогою t-критерію за нульової гіпотези нульових відмінностей) була розрахована для трансформованих C_{max} Ln і AUC_{0-t} для пароксетину.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.)

Стать: чоловіча
Вік: від 18 до 40 років і від 41 до 64 років.
Стать: монголоїдна.

20. Результати аналізу ефективності

Статистична оцінка
 Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (CV) та потужність для log-трансформованого C_{max} і AUC_{0-t} для пароксетину (N = 30)

Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)
Ln (C_{max})(нг/мл)	104.47	95.96– 113.74	19.53	99.50
Ln (AUC_{0-t})(год*нг/мл)	108.60	99.34 – 118.72	20.50	99.19

21. Результати аналізу безпеки

У цьому дослідженні перевірялись тестова рецептура таблеток Семіправил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг виробництва Кусум Хелтхкер Pvt Лтд, Індія та таблеток Сероксат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по



	<p>20 мг виробництва ГлаксоСмісКляйн, Великобританія для здорових дорослих людей при застосуванні натщесерце.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних побічних ефектів у жодного суб'єкта.</p> <p>Лабораторні значення до та після дослідження, клінічно несуттєві значення наведені в таблиці в додатку 16.2.8. Життєві дані окремих суб'єктів були задокументовані у відповідній CRF для суб'єктів.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх (T/R), розрахованих методом найменших квадратів, обчислені для C_{max} та AUC_{0-t}, знаходились в межах звичайного діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00% для пароксетину.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Усенко О.А

(П.І.Б.)





glad pharm

ООО «ГЛЕДФАРМ ЛТД»

Украина, 02092, г. Киев, ул. Алма-Атинская, 58

Тел.: +38 (044) 495 82 88 (многоканальный) • факс: 495 82 87 • www.gladpharm.com

ДОВІРЕНІСТЬ

м. Київ, шосте квітня дві тисячі двадцять другого року

Товариство з обмеженою відповідальністю «Гледфарм ЛТД», що є юридичною особою за законодавством України (юридична адреса: м. Київ, вул. Алма-Атинська, 58, код ЄДРПОУ 20075891), надалі за текстом – "Товариство", від імені якого на підставі Статуту діє Генеральний директор Раджив Гупта, цією довіреністю уповноважує:

Усенко Оксану Анатоліївну, паспорт ТТ 245816, виданий Святошинським РВ ГУДМС України в м. Києві 12 серпня 2014 року,

представляти інтереси Товариства перед Міністерством охорони здоров'я України, Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, ДП «Державним експертним центром МОЗ України», оформлювати, підписувати, подавати від імені Товариства листи, заяви, реєстраційні форми, договори, угоди, додатки, специфікації до них, додаткові угоди, акти прийому-передачі виконаних робіт (наданих послуг), звернення, звіти, декларації, супровідні листи, пояснення та будь-які інші документи, необхідні для реєстрації, перереєстрації, внесення змін до реєстраційних матеріалів щодо лікарських засобів, косметичних продуктів, харчових продуктів та медичних виробів, **включаючи, але не обмежуючись**:

- Листи, форма яких наведена у додатку 24 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 (стосовно прав третьої сторони, захищених патентом або переданих за ліцензією);
- Звіти про доклінічні дослідження (додаток 29 до Порядку), у випадку, коли заявником виступає Товариство;
- Звіти про клінічне випробування (додаток 30 до Порядку), у випадку, коли заявником виступає Товариство;
- Листи стосовно дозволу публікації звітів у випадку, коли заявником виступає Товариство;
- Договори на експертизу реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, договори на проведення лабораторних досліджень.

У разі внесення змін стосовно зміни Заявника (додаток 27 до Порядку), в яких Товариство виступає затвердженим або новим Заявником:

- Листи щодо назви лікарського засобу, номера Реєстраційного посвідчення та дати реєстрації;
- Листи щодо найменування та місцезнаходження затвердженого нового заявника;
- Документи, у яких зазначено дату закінчення затвердження та новим заявником усіх зобов'язань щодо цього лікарського засобу.



- Письмові заяви про те, що до короткої характеристики, інструкції для медичного застосування, МКЯ та тексту маркування зареєстрованого лікарського засобу не вносилися жодні зміни, крім затверджених в установленому порядку;
- Листи затвердженого заявника щодо рішення передачі/прийняття права власності новому заявнику.

Для чого **Усенко Оксані Анатоліївні** надається право виконувати будь-які дії, безпосередньо пов'язані з виконанням наданих повноважень.

Дана Довіреність дійсна до тридцять першого березня дві тисячі двадцять п'ятого року.

Генеральний директор



Раджив Гупта

