

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):	Проксетин-Дарниця, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> 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 [із змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (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)



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)	Проксетин-Дарниця, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Bluepharma Industria Farmaceutica S.A., Portugal / Блуфарма Індустрія Фармасьютіка С.А., Португалія
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.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльна біодоступність лікарських засобів пароксетину в формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг: відкрите рандомізоване перехресне дослідження з двома послідовностями і двома періодами за одноразового застосування кожного з двох лікарських засобів після прийому їжі у здорових добровольців. Код дослідження: BLCL-PAR-EU-01.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біодоступності / біоеквівалентності).
7. Період проведення клінічного випробування	З 10.11.2015 по 25.11.2015.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічна частина дослідження: Португалія. Біоаналітична частина дослідження: Йорданія.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: скринувати — 32; рандомізувати — щонайменше 28. Фактична: скриновано — 32, рандомізовано — 32, з них залучено до аналізу безпеки — 32;

	залучено до аналізу фармакокінетичних показників — 32.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, як результат, біоеквівалентність тестового (Т) і референтного (Р) лікарських засобів пароксетину у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг, за одноразового застосування кожного з двох лікарських засобів після прийому їжі у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите рандомізоване перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами і засліпленням для лабораторного етапу, яке проведено за одноразового застосування кожного з двох лікарських засобів після прийому їжі у здорових добровольців.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ і $\leq 30,0$ кг/м ² , які не курять або колишні курці, відібрані відповідно до критеріїв включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Пароксетин Блуфарма (Проксетин-Дарниця), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Paroxetine Bluepharma 20 mg Comprimidos Revestidos). МНН: Пароксетин. Спосіб застосування: одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, приймали перорально, запиваючи приблизно 240 мл води, вранці, через 30 хвилин від початку висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів. Сила дії: одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг пароксетину.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Сероксат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Seroxat® 20 mg film-coated tablets). МНН: Пароксетин. Спосіб застосування: одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, приймали перорально, запиваючи приблизно 240 мл води, вранці, через 30 хвилин від початку висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів. Сила дії: одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг пароксетину.

15. Супутня терапія	<p>Заборонялося застосування будь-яких рецептурних лікарських засобів впродовж 28 днів, або будь-яких безрецептурних лікарських засобів, а також харчових добавок, рослинних препаратів та вітамінів впродовж 7 днів до застосування першої дози досліджуваного лікарського засобу. Однак, контрацептиви були дозволені до та під час дослідження. Супутня терапія, що розглядалася як відхилення від протоколу, не використовувалася.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (GMR) для тестового та референтного лікарських засобів та відповідний 90% довірчий інтервал (90% ДІ) визначали для логарифмічно перетвореної C_{max} та AUC_{0-72} пароксетину.</p> <p>Висновок про біоеквівалентність робили, якщо GMR для тестового та референтного лікарських засобів та 90% ДІ, визначений для C_{max} і AUC_{0-72} пароксетину, знаходилися в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-72} — площа під кривою концентрація / час з моменту введення лікарського засобу до 72-ї години; C_{max} — максимальна зареєстрована концентрація в плазмі.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку вивчали шляхом оцінки побічних явищ, життєво важливих показників, результатів фізичного огляду, електрокардіографії у 12 відведеннях та клініко-лабораторних тестів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри пароксетину оцінювали за допомогою програми Phoenix™ WinNonlin™ 6.3, застосовуючи некомпартментний підхід з припущенням про логарифмічно-лінійну кінцеву фазу. Використовували фактичний час відбору проб.</p> <p>Оцінювали такі фармакокінетичні параметри: максимальна зареєстрована концентрація в плазмі (C_{max}); час досягнення C_{max} (t_{max}); площа під кривою концентрація / час (AUC) з моменту введення лікарського засобу до 72-ї години (AUC_{0-72}); константа швидкості елімінації (λ_z); період напіввиведення ($t_{1/2}$).</p> <p>Логарифмічно перетворені показники C_{max} та AUC_{0-72} пароксетину розглядали як фармакокінетичні параметри інтересу для оцінки біоеквівалентності. Інші параметри розраховано та надано суто для ознайомлення.</p>

	<p>Для статистичного аналізу використано SAS® 9.3. Для логарифмічно перетворених C_{max} та AUC_{0-72} пароксетину побудовано модель дисперсійного аналізу (ANOVA).</p> <p>Скорочення: AUC_{0-72} — площа під кривою концентрація / час з моменту введення лікарського засобу до 72-ї години; C_{max} — максимальна зареєстрована концентрація в плазмі; t_{max} — час досягнення C_{max}; λ_z — константа швидкості елімінації; $t_{1/2}$ — період напіввиведення.</p>									
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом 32 добровольці (14 чоловіків і 18 жінок) були рандомізовані у дослідження та прийняли досліджувані лікарські засоби. Середній вік добровольців становив 28 років (стандартне відхилення [SD]: 6 років), а середній індекс маси тіла — 23,5 кг/м² (SD: 2,6 кг/м²).</p>									
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Всього 32 добровольці завершили дослідження відповідно до протоколу і були включені в аналіз біоеквівалентності. Результати оцінки біоеквівалентності для первинних фармакокінетичних параметрів наведено в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="815 1003 1465 1196"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>GMR тестового та референтного лікарських засобів (%)</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>96,17</td> <td>88,30–104,74</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-72)}$</td> <td>103,10</td> <td>94,98–111,91</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: див. п. 16.</p> <p>Біоеквівалентність між Пароксетин Блуфарма (Проксетин-Дарниця), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, та Сероксат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, продемонстровано для AUC_{0-72} та C_{max}, оскільки 90% довірчий інтервал для відповідних середніх співвідношень (тестовий лікарський засіб порівняно з референтним) містився у заздалегідь визначеному діапазоні прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p>	Фармакокінетичний параметр	GMR тестового та референтного лікарських засобів (%)	90% ДІ	C_{max}	96,17	88,30–104,74	$AUC_{(0-72)}$	103,10	94,98–111,91
Фармакокінетичний параметр	GMR тестового та референтного лікарських засобів (%)	90% ДІ								
C_{max}	96,17	88,30–104,74								
$AUC_{(0-72)}$	103,10	94,98–111,91								
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час проведення дослідження 19 суб'єктів повідомили про 43 побічні явища. Зв'язок з прийомом лікарського засобу визначено для одного (1) побічного явища (підвищення рівня трансаміназ) як «можливий» під час прийому референтного препарату. Випадків смерті або серйозних побічних ефектів не було. Отже, досліджувані лікарські засоби в рамках випробування мали добру переносимість.</p>									

22. Висновок (заклучення)	<p>Критерії, встановлені для оцінки біоеквівалентності між тестовим і референтним лікарськими засобами, задоволено. GMR для тестового та референтного лікарських засобів і 90% ДІ були в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00–125,00% як для C_{max}, так і для AUC_{0-72}.</p> <p>Таким чином, тестовий лікарський засіб (Пароксетина Блуфарма [Проксетин-Дарниця], таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг) біоеквівалентний референтному лікарському засобу (Сероксат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва ГлаксоСмітКляйн — ТОВ «Продутос Фармасьютікос» / GlaxoSmithKline — Produtos Farmaceuticos, Lda.) за одноразового застосування після прийому їжі.</p>
---------------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Дорошенко А.М.
 (П.І.Б.)