

Додаток 29
до Наказу про проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на
державну реєстрацію (повторну
реєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін у реєстраційні матеріали
протягом строку дії
реєстраційного свідоцтва
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва):	ЄВРОМОНТ, таблетки 10 мг
1) тип лікарського засобу, для якого була проведена або запланована реєстрація	Це – заявка на лікарський засіб-генерик.
2) проведені дослідження	НІ Цей лікарський засіб відповідає визначенню лікарського засобу-генерика відповідно до Статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЕС з поправками, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин, що й еталонний засіб, таку саму лікарську форму, що й еталонний засіб, і тому доклінічні дослідження не проводилися.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	



1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	ТАК, Див. Звіт про валідацію методу № MV-179-07 (Основний, Додатки I-IV та VI))
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність при разовому застосуванні	Не застосовується
2) токсичність повторних доз	Не застосовується
3) генотоксичність: в лабораторних умовах	Не застосовується
у природних умовах (у тому числі донарахування з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
Довгострокові дослідження	Не застосовується
Короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
Додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна та ембріотоксичність:	Не застосовується
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується

Пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується	
Дослідження, в яких препарат вводили потомству (незрілим тваринам) та/або оцінювався віддалений ефект	Не застосовується	
6) місцева переносимість	Не застосовується	
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується	
імунотоксичність	Не застосовується	
вивчення механізмів дії	Не застосовується	
наркотична залежність	Не застосовується	
токсичність метаболітів	Не застосовується	
токсичність домішок	Не застосовується	
інше	Не застосовується	
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	Лікарський засіб, за одержанням реєстраційного посвідчення на який ми звертаємось, є еквівалентом-генериком лікарського засобу Сингуляр, таблетки 10 мг, виробництва «Мерк Шарп енд Доум Лтд.» (Merck Sharp and Dohme Ltd.), Сполучене Королівство, має такий самий якісний і кількісний склад активних речовин, як еталонний лікарський засіб.	
Заявник (власник реєстраційного свідоцтва)	Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)	Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta) DN: cn=Аша Дасгупта, o=«Інтас Фармасьютікалс Лімітед» (Intas Pharmaceuticals Limited), ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN Дата: 29.04.2020 16:12:33 +05'30'
	(підпис) <u>Аша Дасгупта</u> (прізвище, ім'я, по батькові)	

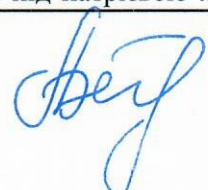


Додаток 30
до Наказу про проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на
державну реєстрацію (повторну
реєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін у реєстраційні матеріали
протягом строку дії
реєстраційного свідоцтва
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва)	ЄВРОМОНТ, таблетки 10 мг
2. Заявник	ТОВ «Аккорд Хелскеа Польща» (Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o), Польща
3. Виробник	<u>Виробник-1:</u> «Інтас Фармасьютікалс Лімітед» (Intas Pharmaceuticals Limited) Дільниця № 457 і 458, Саркхей-Бавла Хайвей, Матода, Сананд, Ахмедабад, Гуджарат – 382210 (Plot No. 457 and 458, Sarkhej-Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat - 382210) <u>Виробник-2:</u> «Інтас Фармасьютікалс Лімітед» (Intas Pharmaceuticals Limited) Кемп Роуд, Селакві, Дехрадун, Уттаракханд - 248197, Індія (Camp Road, Selaqui Dehradun, Uttarakhand - 248197, India)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Це – заявка на препарат-генерик

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз двох рецептур лікарського засобу Монтелукаст, таблетки 10 мг, за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще. № протоколу: 004-10
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічних досліджень	З 14 квітня 2010 р. до 23 квітня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	68
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати профіль фармакокінетики випробуваного препарату Спонсора (Монтелукаст, таблетки 10 мг), зіставивши з еталонним препаратом [Сингуляр, таблетки 10 мг], у здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще, й оцінити біоеквівалентність. Та Проконтролювати безпеку для учасників.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз, за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком 18-55 років (включно), що не є курцями, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 27 кг/м ² (включно), які надали свою письмову добровільну інформовану згоду, були залучені до участі у дослідженні. Вони не мали жодних значних захворювань або клінічно важливих аномальних результатів будь-яких проведених процедур скринінгу, даних анамнезу, результатів, одержаних під час клінічного огляду, лабораторних аналізів, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівського дослідження грудної клітки (передньо-задня проекція)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб	Монтелукаст, таблетки 10 мг Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин) учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу випробуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі. Кожне введення препарату здійснювалося під натрієвою лампою,



застосування, сила дії	накритою листом червоного желатину. Введення досліджуваного лікарського засобу виконувалося згідно з графіком рандомізації та за умов відкритого випробування.											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сингуляр® (Монтелукаст натрію, таблетки 10 мг) Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин) учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу випробуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі. Кожне введення препарату здійснювалося під натрієвою лампою, накритою листом червоного желатину. Введення досліджуваного лікарського засобу виконувалося згідно з графіком рандомізації та за умов відкритого випробування.											
15. Супутня терапія	Не застосовується											
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було відібрано 24 зразки цільної крові під час кожного періоду в моменти часу, зазначені у протоколі. Концентрації монтелукасту у плазмі кількісно визначали за допомогою валідованого методу рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії. Були одержані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри для монтелукасту.											
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку визначали з періоду скринінгу до закінчення дослідження. Її оцінювали шляхом клінічних оглядів, оцінки основних показників життєдіяльності, виконання електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенівського дослідження грудної клітки (передньо-задня проекція), аналізу клінічних лабораторних параметрів (таких як біохімія, гематологія, імунологія та аналіз сечі), суб'єктивних симптомів та шляхом контролю небажаних явищ.											
18. Статистичні методи	<p>Дані описової статистики були обчислені та подані у звіті для усіх фармакокінетичних параметрів монтелукасту.</p> <p>Дисперсійний аналіз, два двобічні критерії біоеквівалентності, аналіз статистичної потужності та співвідношень були виконані для фармакокінетичних параметрів монтелукасту C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ без перетворення та з логарифмічним перетворенням.</p> <p>Був розрахований 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, для фармакокінетичних параметрів монтелукасту C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ без перетворення та з логарифмічним перетворенням.</p> <p>Висновок про біоеквівалентність еталонного лікарського засобу-А випробуваному лікарському засобу-В може бути зроблено, якщо 90% довірчий інтервал знаходиться у діапазоні прийнятних значень, як визначено нижче для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів монтелукасту C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$.</p> <table border="1" data-bbox="464 1686 1485 1794"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон логарифмічно трансформованих 90% довірчих інтервалів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$</td> <td>80,00 – 125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Усі статистичні аналізи монтелукасту були виконані із застосуванням програмного забезпечення PROC GLM компанії «САС» (SAS®), версія 9.2 («САС Інститут Інк.» (SAS Institute Inc.), США).</p>		Параметри	Діапазон логарифмічно трансформованих 90% довірчих інтервалів	C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$	80,00 – 125,00 %						
Параметри	Діапазон логарифмічно трансформованих 90% довірчих інтервалів											
C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$	80,00 – 125,00 %											
19. Демографічні	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє ± стандартне відхилення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>n=66</td> <td>n=64</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення			n=66	n=64	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Середнє ± стандартне відхилення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n=66</td> <td>n=64</td> </tr> </tbody> </table>	Середнє ± стандартне відхилення		n=66	n=64
Параметр (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення											
	n=66	n=64										
Середнє ± стандартне відхилення												
n=66	n=64											

показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		(учасники, які отримували дози досліджуваного препарату)	(учасники, які повністю пройшли клінічну фазу дослідження)
	Вік (роки)	29,2 ± 6,26	29,2 ± 6,33
	Вага (кг)	59,635 ± 7,3976	59,780 ± 7,4641
	Зріст (см)	165,61 ± 5,829	165,70 ± 5,869
	ІМТ (кг/м ²)	21,707 ± 2,0815	21,737 ± 2,0936

20. Результати ефективності Фармакокінетичні параметри, перелічені нижче, були одержані окремо для кожного проаналізованого учасника випробування з профілів залежності концентрацій монтелукасту в плазмі від часу. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів було підготовлено із застосуванням програмного забезпечення WinNonlin Professional (версія 5.3).

Усереднені фармакокінетичні параметри монтелукасту для еталонного лікарського засобу-А та випробуваного лікарського засобу-В для 64 учасників випробування зведені у таких таблицях.

Таблиця-С: Параметри описової статистики для усереднених даних для монтелукасту (n=64)

Параметри (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)	
	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
T _{max} (год.)*	3,667	3,667
C _{max} (нг/мл)	495,316 ± 185,8635	467,166 ± 185,7936
AUC _{0-t} (нг.год./мл)	3014,711 ± 1034,7936	2823,048 ± 1013,7650
AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	3091,352 ± 1042,0169	2901,181 ± 1027,9843
λ _z (1/год.)	0,146 ± 0,0259	0,148 ± 0,0296
t _{1/2} (год.)	4,896 ± 0,9491	4,883 ± 0,9849
AUC % Екстрапол. obs (%)	2,679 ± 1,1089	2,884 ± 1,1819

* T_{max} представлений як медіана.

Таблиця-Д: Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів, співвідношення та 90%-й довірчий інтервал для монтелукасту (n=64)

Параметри (одиниці)	(Логарифмічно трансформовані) Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів			90%-й довірчий інтервал (параметричний)
	Випроб. засіб-В	Еталонний засіб-А	Співвідношення (В/А)%	
C _{max} (нг/мл)	423,820	460,682	92,0 %	83,20 - 101,72 %
AUC _{0-t} (нг.год./мл)	2623,468	2843,525	92,3 %	85,30 - 99,79 %
AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	2701,576	2922,003	92,5 %	85,62 - 99,84 %

Фармакокінетичні параметри монтелукасту

C_{max}
Середні значення C_{max} монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-А наведені нижче.

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
--------------------	-------------------	----------------------

C_{max} (нг/мл) без трансформації	495,316 ± 185,8635	467,166 ± 185,7936
-------------------------------------	--------------------	--------------------

Вплив СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для логарифмічно трансформованих даних виявився статистично незначущим.
 Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, 90%-х довірчих інтервалів та інтра-індивідуального коефіцієнту варіації (%) для логарифмічно трансформованих даних C_{max} , є таким:

ТАБЛИЦЯ-Е	
C_{max}	Випробуваний засіб-В порівняно з еталонним засобом-А
Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів	92,0 %
90%-й довірчий інтервал	83,20 - 101,72 %
Інтра-індивідуальний коефіцієнт варіації CV (%)	35,0 %

AUC_{0-t}
 Середні значення AUC_{0-t} монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
AUC _{0-t} (нг.год./мл) без трансформації	3014,711 ± 1034,7936	2823,048 ± 1013,7650

Вплив СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для логарифмічно трансформованих даних виявився статистично незначущим.
 Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, 90%-х довірчих інтервалів та інтра-індивідуального коефіцієнту варіації (%) для логарифмічно трансформованих даних AUC_{0-t}, є таким:

ТАБЛИЦЯ-Ф	
AUC _{0-t}	Випробуваний засіб-В порівняно з еталонним засобом-А
Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів	92,3 %
90%-й довірчий інтервал	85,30 - 99,79 %
Інтра-індивідуальний коефіцієнт варіації CV (%)	27,1%

AUC_{0-∞}
 Середні значення AUC_{0-∞} монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
AUC _{0-∞} (нг.год./мл) без трансформації	3091,352 ± 1042,0169	2901,181 ± 1027,9843

Вплив СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для логарифмічно трансформованих даних виявився статистично незначущим. Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, 90%-х довірчих інтервалів та інтра-індивідуального коефіцієнту варіації (%) для логарифмічно трансформованих даних $AUC_{0-\infty}$, є таким:

ТАБЛИЦЯ-Г	
$AUC_{0-\infty}$	Випробуваний засіб-В порівняно з еталонним засобом-А
Співвідношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів	92,5 %
90%-й довірчий інтервал	85,62 - 99,84 %
Інтра-індивідуальний коефіцієнт варіації CV (%)	26,5 %

Константа швидкості виведення (λ_z)

Середні константи швидкості виведення (λ_z) монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
λ_z (1/год.) без трансформації	$0,146 \pm 0,0259$	$0,148 \pm 0,0296$

Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$)

Середні кінцеві періоди напіввиведення монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
$t_{1/2}$ (год.) без трансформації	$4,896 \pm 0,9491$	$4,883 \pm 0,9849$

$AUC_{\%}$ Екстрапол. obs

Середні значення $AUC_{\%}$ Екстрапол. obs монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
$AUC_{\%}$ Екстрапол. obs (%) без трансформації	$2,679 \pm 1,1089$	$2,884 \pm 1,1819$

T_{max}

Медіани T_{max} монтелукасту для еталонного засобу-А та випробуваного засобу-В наведено нижче:

Параметр (одиниці)	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
T_{max} (год.) без трансформації	3,667	3,667

Статистична потужність