

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АСМОНТ, таблетки жувальні по 4 мг, 5 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції «in bulk»				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 23.07.2015 № 460), лікарський засіб є генеричним та не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.					
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: 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 (нестатево зрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
б) 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	У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 23.07.2015 № 460), лікарський засіб є генеричним та не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



Симоненко Алла Василівна  
(П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АСМОНТ, таблетки жувальні по 4 мг, 5 мг
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «Агрофарм»
3. Виробник	Товариство з обмеженою відповідальністю «Агрофарм» (пакування з in bulk виробника Дженефарм С.А., Греція та випуск серії) Контроль якості: Товариство з обмеженою відповідальністю «Натур +»
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції «in bulk»
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне з двома періодами і двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні виробництва Genepharm S.A, з SINGULAIR 5 мг (Montelukast Sodium) таблетки жувальні виробництва Merck Sharp & Dohme Limited, UK, у здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натще одноразової дози кожного з порівнюваних препаратів. Код KB ARL/09/492
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	I період 12.01.2010-14.01.2010 II період 19.01.2010 -21.01.2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Всього було обстежено 183 досліджуваних, з яких рандомізовано було 58. 56 досліджуваних завершили клінічну фазу дослідження. Проби плазми були проаналізовані у 57 досліджуваних і на основі отриманих даних були зроблені статистичні висновки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні виробництва Genepharm S.A., з SINGULAIR 5 мг (Montelukast Sodium) таблетки жувальні виробництва Merck Sharp & Dohme Limited, UK, у здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натще за допомогою рандомізованого перехресного дослідження. <u>Вторинна мета:</u> моніторинг безпеки та переносимості одноразової дози таблеток: Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні у здорових, дорослих добровольців чоловічої та жіночої статі.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне з двома періодами і двома послідовностями, прийом одноразової дози кожного з порівнюваних препаратів.
12. Основні критерії включення	1. Чоловіки та жінки у віці від 18 до 55 років 2. Індекс маси тіла (ІМТ) 18 кг/м <sup>2</sup> – 28 кг/м <sup>2</sup> .

	<p>3. Суб'єкти, що мають результати медичного огляду, фізикального обстеження, вимірювання вітальних показників (артеріальний тиск, пульс, частота дихання, температура тіла) у межах норми.</p> <p>4. Суб'єкти що мають клінічно прийнятні результати гемограми, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, ЕКГ у 12-ти відведеннях та рентгенограми грудної клітки, скринінгу інфекційних захворювань (ВІЛ, гепатит В, С).</p> <p>5. Готовність дотримуватися вимог протоколу, про що свідчить підписана інформована згода.</p> <p>6. Підтвердження та згода не вживати звіробій, або будь-які ліки що включають вітаміни та мінерали, за 14 днів до дослідження і в ході дослідження.</p> <p>7. Відсутність в анамнезі алкоголізму та ознак алкоголізму.</p> <p>8. Відсутність доказів прийому бензодіазепінів та барбітуратів за місяць до початку дослідження, або використання інших заборонених наркотичних засобів за 6 місяців до початку дослідження.</p> <p>9. Здоровий доброволець не палить.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Досліджуваний лікарський засіб (А):</b>  Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні виробництва Generpharm S.A., Greece.</p> <p><b>Спосіб застосування:</b>  1 x 5 мг таблетка для прийому всередину (розжовувати) без води, натще.  Тривалість дослідження становила 10 днів, включаючи період відмивання 07 днів.</p> <p><b>Сила дії:</b>  Кожна таблетка містить 5 мг монтелукасту.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Референтний препарат (В)</b>  SINGULAIR 5 мг (Montelukast Sodium) таблетки жувальні виробництва Merck Sharp &amp; Dohme Ltd, England,</p> <p><b>Спосіб застосування:</b>  1 x 5 мг таблетка для прийому всередину (розжовувати) без води, натще.  Тривалість дослідження становила 10 днів, включаючи період відмивання 07 днів.</p> <p><b>Сила дії:</b>  Кожна таблетка містить 5 мг монтелукасту.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовувалась</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів досліджуваного лікарського засобу Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні та референтного препарату SINGULAIR 5 мг (Montelukast Sodium) таблетки жувальні.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для відношень середніх геометричних значень (ДЛЗ/референтного препарату) <math>AUC_{0-1}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> і <math>C_{max}</math> знаходяться в межах 80,00 %-125,00 %.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки була заснована на результатах реєстрації побічних реакцій/побічних явищ,</p>

	фізикального обстеження, вітальних, клінічних та лабораторних даних.																															
18. Статистичні методи	Було виконано дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ . Для оцінки біоеквівалентності був розрахований 90% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних досліджуваного та референтного препаратів. $T_{max}$ оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уїлкоксона. Весь фармакокінетичний та статистичний аналіз було виконано за допомогою програмного забезпечення SAS® Software (Version 9.2.).																															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки та жінки у віковому діапазоні 20-43 років; індекс маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,14 до 27,25 кг/м <sup>2</sup>																															
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений за даними 57 суб'єктів для Montelukast. Таблиця геометричних середніх значень і 90% довірчого інтервалу для Montelukast (N = 57).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">*Середні геометричні</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ (А)</th> <th>Референтний (В)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math></td> <td>1440.79</td> <td>1542.15</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>1364.42</td> <td>1459.22</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>253.77</td> <td>276.85</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">% відношення</th> <th colspan="2">90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів</th> </tr> <tr> <th>Нижня межа</th> <th>Верхня межа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A/B</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>93.4270</td> <td>90.1957</td> <td>96.7741</td> </tr> <tr> <td>93.5032</td> <td>90.0179</td> <td>97.1234</td> </tr> <tr> <td>91.6647</td> <td>87.5136</td> <td>96.0127</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	*Середні геометричні		ДЛЗ (А)	Референтний (В)	$AUC_{0-inf}$	1440.79	1542.15	$AUC_{0-t}$	1364.42	1459.22	$C_{max}$	253.77	276.85	% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів		Нижня межа	Верхня межа	A/B			93.4270	90.1957	96.7741	93.5032	90.0179	97.1234	91.6647	87.5136	96.0127
Параметри	*Середні геометричні																															
	ДЛЗ (А)	Референтний (В)																														
$AUC_{0-inf}$	1440.79	1542.15																														
$AUC_{0-t}$	1364.42	1459.22																														
$C_{max}$	253.77	276.85																														
% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів																															
	Нижня межа	Верхня межа																														
A/B																																
93.4270	90.1957	96.7741																														
93.5032	90.0179	97.1234																														
91.6647	87.5136	96.0127																														
21. Результати безпеки	<p>Всього було зареєстровано 13 (тринадцять) побічних явищ протягом дослідження.</p> <p>П'ять (5) побічних явищ були непередбачувані і непов'язані з досліджуваним препаратом, та вісім (08) побічних явищ були передбачувані та безумовно пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Усі побічні явища були легкого ступеня тяжкості та були вирішені необхідними відповідними заходами.</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ протягом обох періодів дослідження не спостерігалось.</p>																															
22. Висновок (заключення)	<p>На основі статистичного аналізу Montelukast, зроблено висновок, що досліджуваний препарат Montelukast Sodium 5 мг таблетки жувальні є біоеквівалентним референтному препарату SINGUAIR 5 мг таблетки жувальні за швидкістю та ступенем абсорбції в умовах натще.</p>																															

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)


  
 (підпис)  
 Симоненко Алла Василівна  
 (П. І. Б.)