

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):	МОНТЕГЕН Монтелукаст таблетки жувальні по 5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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)



Сатеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	МОНТЕГЕН Монтелукаст таблетки жувальні по 5 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Fasting study: An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, cross-over, single-dose bioequivalence study of montelukast sodium 5 mg chewable tablets (containing 5 mg of montelukast) o Hetero Labs Limited, India comparing with Singulair® 5 mg chewable tablets (containing 5 mg of montelukast sodium) of Merck Sharp & Dohme Netherlands in healthy, adult, human subjects, under fasting conditions. Project No.: CR-BE-359-MONT-2012
6. Фаза клінічного випробування	Фаза-1 (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний: Дата скринінгу: 10.03.12-05.04.12 Період I: 05.04.12-07.04.12 Період II: 12.04.12-14.04.12 Дата завершення: 14.04.12
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 Завершено: 38
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною задачею цього дослідження є оцінка біоеквівалентності шляхом порівняння біодоступності однієї дози досліджуваного препарату, монтелукасту натрію по 5 мг, жувальні таблетки (що містить 5 мг монтелукасту) компанії Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited, Індія із відповідними показниками при прийомі оригінального препарату Singulair® 5 мг, жувальні таблетки (що

	містить 5 мг монтелукасту), компанії Merck Sharp & Dohme Netherlands при пероральному прийомі здоровими, дорослими людьми натще. Вторинною задачею був моніторинг небажаних явищ для гарантування безпеки учасників.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проведене, як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з прийомом двох препаратів, в два періоди, двома послідовностями, перехресне, з прийомом однією дозою натщесерце, для оцінки біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Здорові учасники віком від 18 до 45 років (включно). ➤ Які не курили протягом принаймні останніх шести місяців. ➤ Готовність підписати документ про поінформовану згоду на участь в дослідженні. ➤ Індекс маси тіла $18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та масою тіла не менше за 50 кг. ➤ Відсутність істотного захворювання чи клінічно значущих аномалій за результатами проведених лабораторних аналізів, в анамнезі чи виявлених при лікарському обстеженні на етапі скринінгу. ➤ Нормальний результат ЕКГ за 12 відведеннями або наявність не більш ніж одного порушення, класифікованого як таке, що не є клінічно значущим. ➤ Нормальний результат рентгенографічного обстеження грудної клітини ➤ Розуміння природи та задач дослідження та дотримання вимог протоколу. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Суб'єкт Жінки, які <ul style="list-style-type: none"> • є здатними до народження дитини та готові користуватись засобами/заходами для контролю народжуваності протягом участі в дослідженні, прийнятними за рішенням дослідника, такими, як презерватив, пінка, гель, діафрагма, внутрішньоматковий пристрій (roO), чи абстиненцію, або • після початку менопаузи протягом принаймні одного року, або • хірургічно стерилізованими (жінці проведена двостороння перев'язка труб, двостороння оваріоектомія чи гістеректомія).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Монтелукаст натрію, жувальні таблетки по 5 мг (що містить 5 мг монтелукасту), що застосовували перорально з 240 мл води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Singulair [®] , жувальні таблетки по 5 мг (що містить 5 мг монтелукасту), що застосовували перорально з 240 мл води.
15. Супутня терапія	За винятком препаратів, передбачених в дослідженні, які учасники приймали у заздалегідь передбачені дні, усі учасники повинні були утримуватись від прийому будь-яких лікарських засобів, включно із засобами, які відпускають без рецепта, протягом двох тижнів до включення в дослідження та в період участі в дослідженні.
16. Критерії оцінки ефективності	Визначали наступні фармакокінетичні параметри монтелукасту для порівняння біодоступності при пероральному прийомі досліджуваного та оригінального препарату: C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\text{inf}}$, $t_{1/2}$, K_{el} та $AUC_{\text{Extrap_Obs}}$.

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки здійснювали на етапі скринінгу, в період участі в дослідженні, на час завершення участі в дослідженні та під час періоду послідуєчого спостереження, для цього здійснювали лікарське обстеження учасників, реєстрували головні показники життєдіяльності організму та результати лабораторних аналізів.		
18. Статистичні методи	Для оцінки усіх фармакокінетичних параметрів монтелукасту були використані методи описової статистики. Метод дисперсного аналізу, дві односторонніх перевірки, були використані для розрахунку біоеквівалентності, сили та співвідношення логарифмічно трансформованих значень фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} . Були розраховані значення 90% параметричних довірчих інтервалів логарифмічно трансформованих значень фармакокінетичних параметрів, C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} , а також біоеквівалентності досліджуваного та оригінального препаратів; висновок щодо біоеквівалентності досліджуваного та оригінального препаратів робили у випадку, якщо 90% довірчий інтервал відповідав діапазону 80,00–125,00% логарифмічно трансформованих значень фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} монтелукасту.		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, зріст та маса тіла учасників дослідження вкладались в діапазон 18 – 43 роки, 1,56 – 1,81 м та 50,90 – 72,16 кг, відповідно. Усі сорок учасників не курили, не споживали алкоголь та не жували тютюн. У жодного з учасників не було клінічно важливих подій в анамнезі, наявності в анамнезі алергії до харчових продуктів або лікарських засобів, включно із препаратами дослідження. Сорок дорослих здорових учасників було залучено до періоду I дослідження та тридцять вісім завершило участь в обох періодах дослідження. У жодного з учасників дослідження не були виявлені клінічно значущі аномалії за результатами загального та лікарського обстеження, ЕКГ та рентгенографії грудної клітини.		
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати монтелукасту:		
	Фармакокінетичні параметри	Середнє значення ± СО	
		Досліджуваний препарат (Т)	Препарат порівняння (R)
	T_{max} (hr)	2.781 ± 1.0434	3.101 ± 1.0752
	C_{max} (ng/mL)	258.2416 ± 52.36180	262.7137 ± 57.08849
	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1575.4181±303.16921	1616.6286±367.19375
	$AUC_{0-∞}$ (ng.hr/mL)	1641.1275±312.39108	1688.3880±382.24088
	$T_{1/2}$ (hr)	4.874 ± 0.7484	4.831 ± 0.8038
	K_{el} (1/hr)	0.1459 ± 0.02497	0.1480 ± 0.02829
	$AUC_{\%Extrap_Obs}$	4.0490±1.27530	4.2984±1.59758
	90% межі довірчих інтервалів		
	Параметри	90% ДІ для перетворених за натуральним логарифмом показників для Монтелукасту	
C_{max}	92.79 – 104.96		
AUC_{0-t}	94.03 – 102.49		

	AUC _{0-∞}	93.97 – 102.02												
21. Результати безпеки	<p>В цілому, профіль безпеки обох препаратів, досліджуваного та порівняння (Т та R) були подібними. Відсутні повідомлення про смерть, серйозні або неочікувані небажані явища.</p> <p>При проведенні оцінки після дослідження (PSSA), три учасники повідомили про, в цілому, шість небажаних явищ. Цими явищами були зниження вмісту гемоглобіну у трьох пацієнтів (суб'єкти №: 11, 15 та 32), та знижений гематокрит (PCV) у трьох учасників</p> <p>Побічні явища, виявлені під час участі у дослідженні</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Номер суб'єкта</th> <th>Період дослідження</th> <th>Небажані явища/симптоми/аномальні результати лабораторного обстеження</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11</td> <td>PSSA</td> <td>Гемоглобін, PCV</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>PSSA</td> <td>Гемоглобін, PCV</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>PSSA</td> <td>Гемоглобін, PCV</td> </tr> </tbody> </table>		Номер суб'єкта	Період дослідження	Небажані явища/симптоми/аномальні результати лабораторного обстеження	11	PSSA	Гемоглобін, PCV	15	PSSA	Гемоглобін, PCV	32	PSSA	Гемоглобін, PCV
Номер суб'єкта	Період дослідження	Небажані явища/симптоми/аномальні результати лабораторного обстеження												
11	PSSA	Гемоглобін, PCV												
15	PSSA	Гемоглобін, PCV												
32	PSSA	Гемоглобін, PCV												
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний препарат, монтелукаст натрію по 5 мг, жувальні таблетки (що містить 5 мг монтелукасту), компанії Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited, Індія є біоеквівалентним референтному препарату Singulair® 5 мг, жувальні таблетки (що містить 5 мг монтелукасту), компанії Merck Sharp & Dohme Netherlands при пероральному прийомі натщесерце.</p> <p>В цілому, профіль безпеки досліджуваного та референтного препаратів (Т та R) є подібним. Відсутні повідомлення про смерть, серйозні або неочікувані небажані явища. Препарати дослідження добре переносились усіма 40 учасниками, що взяли участь в дослідженні.</p>													

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}