

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):	Монтигет, таблетки жувальні по 4 мг або по 5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел
2) всмоктування	Згідно літературних джерел

3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел
3) генотоксичність: in vitro	Згідно літературних джерел
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел
пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
б) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно літературних джерел

Повноважний
представник


(підпис)
Римар М.В.

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

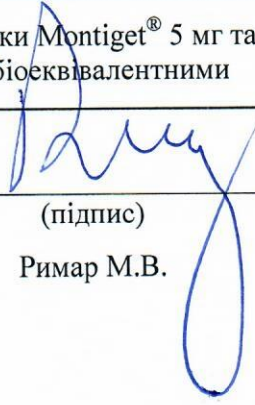
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Монтигет, таблетки жувальні по 4 мг або по 5 мг
2. Заявник	Гетц Фарма (Прайвіт) Лімітед, Пакистан
3. Виробник	Гетц Фарма (Пвт.) Лтд., Пакистан
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне, двопослідовне, двоперіодне, дворівневе дослідження біоеквівалентності препарату Монтелукаст 5 мг таблетки жувальні у здорових тайських добровольців № BE 15-032
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 01/08/2016 - 03/08/2016 Період 2: 15/08/2016- 17/08/2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд
9. Кількість досліджуваних	запланована: 26

	фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Визначити та порівняти швидкість та ступінь абсорбції монтелукасту, що міститься в таблетках для жування Монтигет 5 мг та референтного препарату, при прийомі у рівних дозах у здорових суб'єктів натщесерце.</p> <p>Вторинні цілі: оцінити безпечність препарату Монтигет та референтного препарату Сингуляр.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне, двопослідовне, двоперіодне, дворівневе дослідження біоеквівалентності у здорових добровольців з Тайланду натщесерце з 14-денною перервою між двома послідовними етапами
12. Основні критерії включення	<p>1) Суб'єкти-жінки утримувались від прийому гормональних методів контрацепції (включаючи пероральні або трансдермальні контрацептиви, ін'єкційний прогестерон, підшкірні імплантанти прогестину, вивільнюючі прогестерон внутрішньоматкові спіралі, посткоїтальні контрактивні методи) або замісну гормональну терапію протягом щонайменше 28 днів до початку першого періоду дослідження. Прийом ін'єкційних контрацептивів, наприклад, Dcpro-Provera було припинено щонайменше 6 місяців. Суб'єкти погодились використовувати прийнятні негормональні методи контрацепції, такі як презервативи, діафрагми, піни, гелі або утримання від статевих контактів протягом принаймні 14 днів до початку 1 періоду дослідження та до 7 днів після закінчення дослідження.</p> <p>Жінки, що не мають дітородного потенціалу, повинні відповідати принаймні одному з наступних критеріїв до прийому на період 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Постменопауза принаймні протягом 1 року або • Хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб, двостороння оофоректомія або гістеректомія) принаймні 6 місяців <p>2) Суб'єкти чоловічої статі, які бажали та могли використовувати ефективну контрацепцію, наприклад презерватив або утримання від статевих контактів після початку першого періоду дослідження та до 7 днів після закінчення дослідження.</p>

	3) Добровільно дали письмову інформовану згоду (власноруч підписану та датовану) на участі в цьому дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Монтигет, таблетки жувальні, 5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сингуляр, таблетки жувальні, 5 мг
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</p> <p>Точкові оцінки геометричних середніх значень та 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих співвідношень (Тестовий препарат / Референтний препарат) для C_{max}, $AUC_{0-tlast}$ та $AUC_{0-\infty}$ монтелукасту повинні бути в межах 80,00 - 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Життєво важливі ознаки (температура тіла, артеріальний тиск, пульс та частота дихання в день прийому, перед введенням дози та через 3, 7, 12 та 24 години після введення препарату в кожен період).</p> <p>Побічні ефекти: у день прийому, до введення препарату та в кожний момент часу відбору проб після введення досліджуваного препарату в кожен період.</p> <p>Фізичний огляд: наприкінці дослідження в кожному періоді.</p> <p>Клінічне лабораторне обстеження та ЕКГ: наприкінці дослідження</p>
18. Статистичні методи	<p>Для параметрів C_{max}, $AUC_{0-tlast}$ та $AUC_{0-\infty}$ для монтелукасту підсумкові статистичні дані (N, геометричне та / або середнє арифметичне, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) були розраховані для фармакокінетичних параметрів та класифіковані за лікуванням і були надані у підсумковому звіті.</p> <p>Для параметрів T_{max}, $t_{1/2}$, λ_z, $AUC_{0-tlast} / AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\%extrapolate}$ для монтелукасту зведена статистика (N, середнє геометричне та / або арифметичне, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) була класифікована за лікуванням та надана в остаточному звіті.</p> <p>Точкові оцінки геометричних середніх значень та</p>

	<p>90% довірчих інтервалів для ln-трансформованого співвідношення тестовий/референтний препарат повинні бути в межах:</p> <p>C_{max} 99,76 (94,75-105,03%)</p> <p>$AUC_{0-tlast}$ 101,98 (98,68-105,38%)</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ 101,81 (98,62-105,11%)</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки = 11 осіб, чоловіки = 13 осіб; вік ~ 36,08 ± 8,52 років; ріст = 1,65 ± 0,09 м; вага = 59,86 ± 8,65 кг, ІМТ = 21,82 ± 1,90 кг / м ²
20. Результати ефективності	Точкові оцінки геометричних середніх значень та 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих співвідношень (Тестовий препарат / Референтний препарат) для C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ та $AUC_{0-\infty}$ монтелукасту були в межах 80,00 - 125,00%.
21. Результати безпеки	Обидва препарата добре переносились. Двоє суб'єктів покинули дослідження через особисті причини до початку другого періоду. Повідомлялося про два побічні явища після введення дози у 2 суб'єктів, яким вводили контрольний препарат. Побічні явища полягали у збільшенні загального рівня білірубіну та болях у животі. Обидва явища мали слабкий ступінь тяжкості і малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Клінічно серйозних побічних явищ не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	Жувальні таблетки Montiget® 5 мг та Singulair® 5 мг можна вважати біоеквівалентними

Повноважний представник



(підпис)

Римар М.В.