

+ 10

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

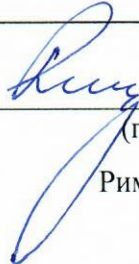
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Монтигет, таблетки , вкриті плівковою оболонкою по 10 мг монтелукасту
2. Заявник	Гетц Фарма (Прайвіт) Лімітед, Пакистан
3. Виробник	Гетц Фарма (Пвт.) Лтд., Пакистан
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) 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 10 мг, таблетки , вкриті плівковою оболонкою, у здорових тайських добровольців № BE15-033
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 19/10/2016-21/10/2016 Період 2: 26/10/2016 - 28/10/2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд

9. Кількість досліджуваних	запланована: 28 фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Визначити та порівняти швидкість та ступінь абсорбції монтелукасту, що міститься в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, монтелукаст 10 мг та референтного препарату, при прийомі у рівних дозах у здорових суб'єктів натщесерце.</p> <p>Вторинні цілі: Оцінити безпеку тестового та референтного препарату</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне, двопослідовне, двоперіодне, дворівневе дослідження біоеквівалентності у здорових добровольців з Тайланду натщесерце з 7-денною перервою між двома послідовними етапами
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1) Здорові тайські добровольці обох статей від 18 до 55 років 2) ІМТ від 18 до 25 кг/м² 3) Нормальні лабораторні показники у клінічних лабораторних тестах під час скринінгу. 4) Для жінок: негативний тест на вагітність і відсутність грудного вигодовування. 5) 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 контрацептивні методи) або замісну гормональну терапію протягом щонайменше 28 днів до початку першого періоду дослідження. Прийом ін'єкційних контрацептивів, наприклад, Dsro-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>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 <p>або</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб, двостороння оофоректомія або гістеректомія) принаймні 6 місяців 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. 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, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг монтелукасту
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сингуляр, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг монтелукасту
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: T_{max}, $t_{1/2}$, λ_z, $AUC_{0-tlast}/AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\%extrapolate}$, MRT (середній час утримання).</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	Кількість та ступінь тяжкості побічних реакцій
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, $AUC_{0-tlast} / AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\%extrapolate}$, та MRT для монтелукасту, зведена статистика (N, середнє геометричне та / або арифметичне, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) були класифіковані за лікуванням та надані в остаточному звіті.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки = 14 осіб, чоловіки = 13 осіб; вік ~ 33,64 ± 10,58 років; ріст = 1,65 ± 0,10 м: вага = 60,88 ± 9,75 кг, ІМТ = 22,29 ± 2,13 кг / м ²																								
20. Результати ефективності	<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-∞} монтелукасту були в межах 80,00 - 125,00%.</p> <table border="1" data-bbox="804 562 1422 1122"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Тестовий препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)</th> <th>Референтний препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>492.0355 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)</td> <td>457.8294 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг*год/мл)</td> <td>3621.95 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)</td> <td>3364.59 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (нг*год/мл)</td> <td>3824.81 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)</td> <td>3571.66 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)</td> <td>3.20</td> <td>3.93</td> </tr> <tr> <td>AUC_{%extrapolate} (%)</td> <td>5.28</td> <td>5.77</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (год)</td> <td>5.47</td> <td>5.64</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/год)</td> <td>0.1326</td> <td>0.1298</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	Тестовий препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)	Референтний препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)	C _{max} (нг/мл)	492.0355 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)	457.8294 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)	AUC _{0-t} (нг*год/мл)	3621.95 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)	3364.59 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)	AUC _{0-∞} (нг*год/мл)	3824.81 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)	3571.66 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)	T _{max} (год)	3.20	3.93	AUC _{%extrapolate} (%)	5.28	5.77	t _{1/2} (год)	5.47	5.64	λ _z (1/год)	0.1326	0.1298
Параметр	Тестовий препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)	Референтний препарат (90% ДІ, тестовий ЛЗ / референтний ЛЗ)																							
C _{max} (нг/мл)	492.0355 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)	457.8294 (90% ДІ: 97.53 - 119.50)																							
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	3621.95 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)	3364.59 (90% ДІ: 101.62 - 114.60)																							
AUC _{0-∞} (нг*год/мл)	3824.81 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)	3571.66 (90% ДІ: 101.34 - 113.65)																							
T _{max} (год)	3.20	3.93																							
AUC _{%extrapolate} (%)	5.28	5.77																							
t _{1/2} (год)	5.47	5.64																							
λ _z (1/год)	0.1326	0.1298																							
21. Результати безпеки	Обидва препарата добре переносились. Двоє суб'єктів покинули дослідження через особисті причини до початку другого періоду. Повідомлялося про 4 побічні явища після введення дози: 3 побічні явища були у 2 з 27 суб'єктів, яким вводили тестовий препарат, і 1 побічне явище у 1 з 28 суб'єктів, яким вводили референтний препарат. Побічні явища полягали у запамороченні, серцебитті, діареї та спазмах живота. Всі явища мали слабкий ступінь тяжкості і, можливо, пов'язані з досліджуваним препаратом. Серйозних побічних явищ не спостерігалось.																								
22. Висновок (заклучення)	Montiget 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та Singulair® 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна вважати біоеквівалентними																								

Повноважний представник



 (підпис)
 Римар М.В.

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 вкриті плівковою оболонкою по 10 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 досяє 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.