

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):	МОНТЕЛУКАСТ-ІНТЕЛІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	<u>Якщо ні, обґрунтувати</u> <i>Доклінічні дослідження не передбачені для генеричного ЛЗ. Доклінічний огляд було здійснено за рахунок бібліографічного пошуку у основних біомедичних та бібліографічних онлайн-базах даних, а також на сайтах регуляторних агенцій на кшталт Європейської агенції з лікарських засобів, Управління з контролю харчової продукції та лікарських засобів США чи Міністерства охорони здоров'я Канади.</i>
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується.				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується.				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується.				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується.				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується.				
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:					

Копія вірна



1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується.
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується.
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не застосовується.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується.
додаткові дослідження	Не застосовується.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується.
ембріотоксичність	Не застосовується.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується.
б) місцева переносимість	Не застосовується.
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується.
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується.
імунотоксичність	Не застосовується.
дослідження механізмів дії	Не застосовується.
лікарська залежність	Не застосовується.
токсичність метаболітів	Не застосовується.
токсичність домішок	Не застосовується.
інше	Не застосовується.

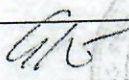
5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Монтелукаст – це допоміжний препарат для лікування бронхіальної астми у пацієнтів із легкою чи середньої тяжкості стійкою бронхіальною астмою, які не досягають достатнього клінічного контролю бронхіальної астми після застосування інгаляційних кортикостероїдів і β-агоністів короткої дії у разі необхідності. Препарат Монтелукаст, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг дозволяє також забезпечити полегшення симптомів сезонного алергічного риніту у пацієнтів, яким він показаний для лікування бронхіальної астми. Профілактика бронхіальної астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, спричинений фізичними навантаженнями.

Вивчення фармакодинамічної активності монтелукаста включає дослідження ділянок його зв'язування з рецепторами, вплив на скорочення ізольованих тканин, вплив на бронхоспазм, індукований агоністами чи антигенами, та ряд інших фармакологічних досліджень. Дослідження зв'язування з рецепторами легенів морських свинок, овець і людини дозволили диференціювати клітинні мембрани U937, а дослідження ізольованих трахей морських свинок продемонстрували потужну і селективну конкурентну антагоністичну дію монтелукаста на рецептори CysLT1. Потужність і селективність його дії на рецептори CysLT1 довели і автори досліджень *in vivo*, при цьому внутрішньовенне, аерозольне і внутрішнє введення монтелукаста спричиняло інгібування бронхоспазму, індукованого лейкотрієнами D, у морських свинок, мавп саймірі та меншою мірою в свідомих овець після аерозольного введення. Монтелукаст не демонстрував такого самого інгібування бронхоспазму, спричиненого рядом інших факторів, у тому числі гістаміном, арахідоною кислотою, серотоніном і ацетилхоліном у анестезованих морських свинок. Отже, загальні результати доступних фармакодинамічних досліджень дозволяють нам вважати, що монтелукаст може мати терапевтичну цінність при лікуванні таких захворювань людини, як бронхіальна астма. Автори допоміжних фармакологічних досліджень, у тому числі вивчення впливу монтелукаста на серцево-судинні, ниркові, шлункові, респіраторні, нервові чи поведінкові параметри не відзначали значущого впливу випробуваних доз.

Виходячи з опублікованих джерел щодо доклінічного вивчення Монтелукаст демонстрував відносно низьку оральну біодоступність у щурів (33%), проте кращу біодоступність у людини (67%), мишей і мавп (25-61%). У щурів монтелукаст розподілявся переважно у печінці, нирках, брижових лімфатичних вузлах, підшлунковій залозі, жирі, серці і наднирниках при невеликому розподілі в головному мозку та еритроцитах. Монтелукаст перетинав плацентарний бар'єр і проникав до кровотоку плодів щурів і кролів, при цьому в молоці самок щурів виявили значні кількості монтелукаста. Монтелукаст широко зв'язується (> 99%) з протеїнами плазми (переважно з альбуміном) у всіх видів. Монтелукаст піддавався широкому окиснювальному метаболізму у печінці, при цьому більшість його метаболітів виводилася з жовчю, а в плазмі були присутні лише низькі рівні метаболітів. Метаболічні профілі монтелукаста у щурів, мишей, мавп і людини були кількісно подібними, при



	<p>цьому основні метаболіти (M1-M6) утворювалися наступними метаболічними шляхами: (а) акрилглюкуронізації (M1), (б) сульфокиснення (M2), (в) гідроксилування ізопропілфенілової частини (M3), (г) подальшого окиснення 36-гідроксиметаболіту (M6) з утворенням дикарбонової кислоти (M4), і (д) гідроксилування у позиції 21 (M5). Основним метаболітом у жовчі щурів і мишей виявився акрилглюкуронідний кон'югат (M1), тоді як дикарбонова кислота (M4) була основним метаболітом у жовчі людини. Дослідження печінкових мікрсом людини <i>in vitro</i> довели, що окиснювальний метаболізм був каталізований переважно ферментами цитохрому P450 і охоплював ізоформи P450, CYP3A4 при суфокисненні (M2a/b) і 21-гідроксилуванні (M5a/b) монтелукаста та CYP2C9 ізоформ при 36-гідроксилуванні (M6a/b). Виділення з жовчю було основним шляхом виведення монтелукаста та його метаболітів у щурів, мавп і людини, при цьому вміст у сечі після внутрішньовенного чи перорального введення не перевищував 1%. Виведення у щурів, мишей і мавп виявилось мультиекспоненціальним із відповідними значеннями $t_{1/2}$, рівними 88, 76 і 127 хв. порівняно з 5 год. у людини.</p> <p>Монтелукаст не демонстрував генотоксичності, канцерогенності чи тератогенності у ході доклінічної токсикологічної оцінки. Шлунково-кишкова система була первинним органом-мішенню токсичності монтелукаста у щурів і мавп. Вторинні органи-мішені токсичності цього препарату включали наднирники, легені, нирки, серце і лімфатичну систему. Рівень, що не призводив до розвитку видимих побічних реакцій (NOAEL), дорівнював 50 і 150 мг/кг/добу в дорослих щурів і мавп, відповідно. Профілі токсичності монтелукаста у дитинчат і дорослих мавп були подібними, хоча дитинчата виявилися більш чутливими (NOAEL = 50 мг/кг/добу).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис:  Прізвище: Гедре Люткавічене



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):	МОНТЕЛУКАСТ-ІНТЕЛІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг			
2. Заявник	ЗАТ «ІНТЕЛІ ГЕНЕРИКС НОРД», Литва			
3. Виробник	ЛАБОРАТОРИОС НОРМОН, С.А., Іспанія			
4. Проведені дослідження	√	<u>так</u>	<input type="checkbox"/>	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	ПІЛОТНЕ ПЕРЕХРЕСНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНОЇ БІДОСТУПНОСТІ ТРЬОХ ПЕРОРАЛЬНИХ СКЛАДІВ ПРЕПАРАТУ МОНТЕЛУКАСТ, ТАБЛЕТКИ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ОДНОРАЗОВИХ ДОЗ ПО 10 МГ ЗДОРОВИМИ ДОБРОВОЛЬЦЯМИ N-MON-09-148			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 вересня 2009 р. до 10 листопада 2009 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія			
9. Кількість досліджуваних	24			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було вивчення відносної біодоступності двох складів препарату Монтелукаст ТЕСТ 1 і ТЕСТ 2 у порівнянні зі складом препарату СИНГУЛЯР® компанії «МЕРК ШАРП енд ДОУМ ІСПАНІЯ С.А.», присутнім на ринку, який використовували у якості контролю, а також з'ясування того, фармакокінетичний профіль якого з цих двох випробуваних складів <i>in vivo</i> подібніший до профілю референтного препарату.			
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводили у формі одноцентрового відкритого перехресного рандомізованого дослідження перорального прийому одноразових доз натщесерце здоровими добровольцями обох статей з трьома терапевтичними групами, трьома періодами, шістьма послідовностями і 7-денними періодами виведення.			
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої і жіночої статей, які відповідали таким критеріям включення: <ul style="list-style-type: none"> • здорові чоловіки чи жінки віком від 18 до 35 років (включно); • клінічний анамнез та/або результати фізикального огляду у межах норми; 			

	<ul style="list-style-type: none"> життєві ознаки та електрокардіограма у межах норми. Систоличний артеріальний тиск 100-140 мм рт.ст. Діастолічний артеріальний тиск 60-90 мм рт.ст. Чоловіки і жінки надавали письмову згоду на участь у цьому дослідженні після отримання інформації про дизайн дослідження, цілі проекту, можливі наслідки, ризики і право відмовитися від співпраці у будь-який час. 												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат ТЕСТ 1 (Т1): МОНТЕЛУКАСТ, 1 таблетка по 10 мг, розроблений компанією «ЛАБОРАТОРІОС НОРМОН, С.А.», який приймали внутрішньо натщесерце.</p> <p>Препарат ТЕСТ 2 (Т2): МОНТЕЛУКАСТ, 1 таблетка по 10 мг, розроблений компанією «ЛАБОРАТОРІОС НОРМОН, С.А.», який приймали внутрішньо натщесерце.</p> <table border="1" data-bbox="510 728 1428 952"> <thead> <tr> <th>ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</th> <th>СКЛАД</th> <th>СЕРІЯ</th> <th>ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 1</td> <td>10 мг</td> <td>GAL-2</td> <td>09-2012</td> </tr> <tr> <td>МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 2</td> <td>10 мг</td> <td>GAL-3</td> <td>09-2012</td> </tr> </tbody> </table>	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	СКЛАД	СЕРІЯ	ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ	МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 1	10 мг	GAL-2	09-2012	МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 2	10 мг	GAL-3	09-2012
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	СКЛАД	СЕРІЯ	ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ										
МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 1	10 мг	GAL-2	09-2012										
МОНТЕЛУКАСТ ТЕСТ 2	10 мг	GAL-3	09-2012										
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний препарат (R): МОНТЕЛУКАСТ, 1 таблетка по 10 мг, розроблений компанією «МЕРК ШАРП енд ДОУМ Лабораторіз ІСПАНІЯ», присутній на ринку під назвою СИНГУЛЯР®, який приймали внутрішньо натщесерце.</p> <table border="1" data-bbox="518 1153 1428 1265"> <thead> <tr> <th>ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</th> <th>СКЛАД</th> <th>СЕРІЯ</th> <th>ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>СИНГУЛЯР</td> <td>10 мг</td> <td>283358</td> <td>06-2011</td> </tr> </tbody> </table>	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	СКЛАД	СЕРІЯ	ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ	СИНГУЛЯР	10 мг	283358	06-2011				
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	СКЛАД	СЕРІЯ	ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ										
СИНГУЛЯР	10 мг	283358	06-2011										
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>У ході дослідження добровольці не могли одночасно отримувати фармакологічне лікування, окрім симптоматичного лікування, що не демонструвало жодних відомих взаємодій із монтелукастом. Проте всі препарати, відмінні від монтелукасту і застосовані у ході дослідження, відзначали у картках пацієнтів. Згідно даних кінцевого звіту єдиним препаратом, який добровольці приймали одночасно у ході дослідження, був парацетамол.</p>												
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>У ході фармакокінетичного аналізу цих трьох складів і аналізу біоеквівалентності первинними змінними вважали площу під кривою (AUC_{0-t} і AUC_{0-inf}), а також максимальну концентрацію, розраховану з плазмових концентрацій (C_{max}) монтелукасту. Також дослідники аналізували час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}).</p> <p>Фармакокінетичні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC_{0-t} (нг/мл·год.) (площа під кривою «концентрація-час» із моменту прийому дози і до останнього спостереження, розрахована за правилом трапецій). $AUC_{0-\infty}$ (нг/мл·год.) (площа під кривою «концентрація-час» із моменту прийому дози і до нескінченності з урахуванням останньої концентрації (C_t), визначеної за додатковою площею, розрахованою 												

	<p>з урахуванням співвідношення C_t/k).</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} (нг/мл) (максимальна відзначена концентрація) • T_{max} (час до максимальної відзначеної концентрації). <p>Фармакокінетичний аналіз проводили на дільниці клінічних випробувань Департаменту фармакології і терапії Автономного університету Мадрида за допомогою пакету програмного забезпечення «WinNonlin 2.0» («Pharsight Corporation», Кері, США). Отже, прийнятний довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно-трансформованих значень C_{max} та AUC вважали відповідним межах 0,80-1,25. Для T_{max} використовували непараметричні аналітичні методики, оцінка яких ґрунтувалася на клінічній релевантності (CPMP/EWP/QWP/1401/98; Лондон, 26 липня 2001 р.).</p>																		
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Відкрите опитування щодо побічних реакцій, 12-канальна електрокардіограма, життєві ознаки (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла під піхвою), а також аналітичне дослідження крові та сечі.</p>																		
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинні фармакокінетичні параметри AUC і C_{max} після логарифмічної трансформації піддавали варіаційному аналізу (ANOVA) з урахуванням таких факторів: пацієнта, гніздової послідовності у рамках послідовності лікування, складу препарату і періоду.</p> <p>З метою оцінки біоеквівалентності дослідники розраховували 90 % довірчі інтервали співвідношення двох складів препаратів монтелукаста за параметрами $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} і C_{max} за допомогою логарифмічно трансформованих даних. Аналіз проводили за допомогою програми «WinNonlin 2.0» («Pharsight Corporation», Кері, США).</p>																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики добровольців, які брали участь у дослідженні, описані у додатку 16.2.4. до кінцевого звіту. Ці демографічні дані детально описані й у таблиці 9 кінцевого звіту.</p>																		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>1. Значення AUC і C_{max} (90 % ДІ) препарату монтелукаста ТЕСТ 1 (GAL-2) відповідали загальноприйнятим критеріям прийнятності гіпотези біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. Можна дійти висновку, що обидва склади є біоеквівалентними, а отже й взаємозамінними.</p> <table border="1" data-bbox="550 1456 1436 1646"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>Співвід. середніх геом. значень T1/R</th> <th>Довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>96,90</td> <td>81,47-115,25</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>96,76</td> <td>80,56-116,37</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Значення AUC і C_{max} (90 % ДІ) препарату монтелукаста ТЕСТ 2 (GAL-3) не відповідали загальноприйнятим критеріям прийнятності гіпотези біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. Можна дійти висновку, що ці два склади не є біоеквівалентними, а отже не є і взаємозамінними.</p> <table border="1" data-bbox="550 1825 1436 2004"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>Співвід. середніх геом. значень T1/R</th> <th>Довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>70,96</td> <td>59,66-84,40</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>68,99</td> <td>57,44-82,87</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичний параметр	Співвід. середніх геом. значень T1/R	Довірчий інтервал	AUC_{0-t}	96,90	81,47-115,25	C_{max}	96,76	80,56-116,37	Фармакокінетичний параметр	Співвід. середніх геом. значень T1/R	Довірчий інтервал	AUC_{0-t}	70,96	59,66-84,40	C_{max}	68,99	57,44-82,87
Фармакокінетичний параметр	Співвід. середніх геом. значень T1/R	Довірчий інтервал																	
AUC_{0-t}	96,90	81,47-115,25																	
C_{max}	96,76	80,56-116,37																	
Фармакокінетичний параметр	Співвід. середніх геом. значень T1/R	Довірчий інтервал																	
AUC_{0-t}	70,96	59,66-84,40																	
C_{max}	68,99	57,44-82,87																	

21. Результати безпеки	Дослідники не відзначали жодних серйозних побічних реакцій чи значних змін аналітичних результатів, притаманних якомусь із цих трьох фармацевтичних складів. Всі три склади демонстрували подібні профілі безпеки і переносимості.
22. Висновок (заключення)	Продемонстрована біоеквівалентність препарату ТЕСТ 1. Три склади продемонстрували подібні профілі безпеки та переносимості. З урахуванням отриманих статистичних результатів можна дійти висновку, що значення AUC і C _{max} (90 % ДІ) препарату монтелукаста ТЕСТ 1 відповідали загальноприйнятим критеріям прийнятності гіпотези біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. За результатами дослідження випробуваний препарат ТЕСТ 1 і референтний препарат монтелукаста у формі одноразових доз, прийнятих натщесерце, добре переносилися і не спричиняли значних проблем безпеки. Отже, препарат ТЕСТ 1 (МОНТЕЛУКАСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг) виробництва компанії ЛАБОРАТОРІОС НОРМОН, С.А. демонстрував біоеквівалентність референтному препарату СИНГУЛЯР® (МОНТЕЛУКАСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг) виробництва компанії «МЕРК ШАРП енд ДОУМ Лабораторіс ІСПАНІЯ» після прийому одноразових доз 24 здоровими дорослими добровольцями натщесерце.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: <i>(підписано)</i> Прізвище: Гедре Люткавічене

