

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)

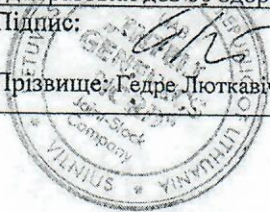
Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	МОНТЕЛУКАСТ-ІНТЕЛІ, гранули, 4 мг			
2. Заявник	ЗАТ «ІНТЕЛІ ГЕНЕРИКС НОРД», Литва			
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІОС 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, кодований номер клінічного випробування	ПЕРЕХРЕСНЕ І РАНДОМІЗОВАНЕ КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ДВОХ РІЗНИХ СКЛАДІВ ПРЕПАРАТУ МОНТЕЛУКАСТ, ГРАНУЛИ ОРАЛЬНІ ПО 4 МГ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ОДНОРАЗОВИХ ДОЗ ЗДОРОВИМИ ДОБРОВОЛЬЦЯМИ N-MON-09-143			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	3 9 лютого 2010 р. до 26 березня 2010 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія			
9. Кількість досліджуваних	60			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було вивчення відносної біодоступності складу гранул у порівнянні зі складом гранул оральних компанії «МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ІСПАНІЯ С.А.» (СИНГУЛЯР®), присутніх на ринку, у формі контролю та встановлення їхньої біоеквівалентності. Дослідники також оцінювали безпеку і переносимість цих двох складів.			
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите перехресне рандомізоване фармакокінетичне дослідження одноразових пероральних доз двох складів з двома періодами та двома послідовностями. Семиденний період виведення розділяв послідовні дні прийому.			
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої і жіночої статей, які відповідали таким критеріям вибору: <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; • життєві ознаки та електрокардіограма у межах норми; сistolічний артеріальний тиск 100-140 мм рт. ст.; діастолічний			



	<p>артеріальний тиск 60-90 мм рт. ст.;</p> <ul style="list-style-type: none"> чоловіки і жінки, які надали письмову згоду на участь у цьому дослідженні після отримання інформації щодо дизайну дослідження, цілей проекту, можливих наслідкових ризиків і права відмовитися від співпраці у будь-який час.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат МОНТЕЛУКАСТ, гранули оральні по 4 мг, розроблений компанією ЛАБОРАТОРІОС НОРМОН, С.А., Іспанія і застосований натщесерце.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат МОНТЕЛУКАСТ, гранули оральні по 4 мг, розроблений компанією «МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ІСПАНІЯ С.А. Лабораторізі», присутній на ринку під назвою «СИНГУЛІАР®» і застосований натщесерце.
15. Супутня терапія	У ході дослідження добровольці не могли одночасно отримувати фармакологічне лікування, окрім симптоматичного лікування лікарськими засобами, що не демонстрували жодних відомих взаємодій з монтелукастом. Проте всі препарати, відмінні від монтелукасту і застосовані у ході дослідження, відзначали у картках пацієнтів. Єдиними препаратами, відзначеними одночасно, були парацетамол та ібупрофен.
16. Критерії оцінки ефективності	<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 з урахуванням співвідношення C_t/k); C_{max} (нг/мл) (максимальна відзначена концентрація); T_{max} (час максимальної відзначеної концентрації).
17. Критерії оцінки безпеки	Відкрите опитування щодо побічних реакцій, 12-канална електрокардіограма, життєві ознаки (сistolічний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла, виміряна під піхвою), а також аналітичні дослідження крові та сечі.
18. Статистичні методи	<p>Первинні фармакокінетичні параметри AUC і C_{max} після логарифмічної трансформації піддавали варіаційному аналізу (ANOVA) з урахуванням таких факторів: послідовності, місця пацієнта у послідовності, періоду і складу препарату.</p> <p>З метою оцінки біоеквівалентності дослідники розраховували 90 % довірчі інтервали співвідношення складів препаратів монтелукасту 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», Кепі, США).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	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.
20. Результати ефективності	Значення AUC і C_{max} (90 % ДІ) препарату Монтелукаст НОРМОН відповідали загальноприйнятим критеріям прийнятності гіпотези біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. Можна було дійти висновку, що обидва склади є біоеквівалентними, а отже й взаємозамінними.
21. Результати безпеки	Дослідники не відзначали жодних серйозних побічних реакцій чи значних змін аналітичних результатів, притаманних якомусь із

	досліджуваних фармацевтичних препаратів. Обидва склади демонстрували подібні профілі безпеки й переносимості.
22. Висновок (заключення)	<p>Продемонстрована біоеквівалентність обох складів. Обидва склади продемонстрували подібні профілі безпеки та переносимості.</p> <p>З урахуванням отриманих статистичних результатів дослідники дійшли висновку, що значення AUC і C_{max} (90 % ДІ) препарату Монтелукаст НОРМОН відповідали загальноприйнятим критеріям прийнятності гіпотези біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами.</p> <p>За результатами дослідження випробуваний препарат і референтний препарат монтелукаста у формі одноразових доз, прийнятих натщесерце, добре переносилися і не спричиняли значних проблем безпеки.</p> <p>Отже, випробуваний препарат (МОНТЕЛУКАСТ, гранули 4 мг) компанії ЛАБОРАТОРІОС НОРМОН С.А., Іспанія продемонстрував біоеквівалентність референтному препарату СИНГУЛЯР® (МОНТЕЛУКАСТ, гранули оральні по 4 мг) компанії «МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ІСПАНІЯ С.А. Лабораторіз» після прийому натщесерце одноразових доз 60 здоровими дорослими добровольцями.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: </p> <p>Прізвище: Гедре Люткавічене</p>



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, гранули, 4 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	Якщо ні, обґрунтувати <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:					

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, гранули 4 мг призначається як додаткова терапія для лікування бронхіальної астми у дітей від 6 місяців до 5 років із легкою чи середньою тяжкістю 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, гранули, по 4 мг також може бути альтернативним варіантом лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів віком від 2 до 5 років з персистуючою астмою легкого ступеня, у яких не відмічали протягом останнього часу серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Монтелукаст 4 мг також призначається для профілактики астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням, у пацієнтів віком від 2 років.

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 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 мікросом людини *in vitro* 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.

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).

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: 
Прізвище: Гедре Люткавічене

