

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):	<b>Монтикоп, таблетки по 10 мг/5 мг по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
2) проведені дослідження	○	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Відповідно до статті 10b Директиви 2001/83/ЄС із змінами лікарський засіб, який пропонується на реєстрацію, містить діючі речовини, які мають добре відомий досвід застосування пацієнтам щодо їх індивідуального та комбінованого застосування, тому відповідно до Керівництва EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 щодо доклінічної розробки фіксованої комбінації лікарських засобів, власні звіти про дослідження фармакології не вимагається.					
2. Фармакологія:	<p>Левоцетиризин – активний енантіомер цетиризину, антигістамінний ефект якого опосередковується за допомогою селективного гальмування H<sub>1</sub>-рецепторів. Дослідження зв'язування <i>in vitro</i> виявили, що левоцетиризин має спорідненість до H<sub>1</sub>-рецептора людини, у 2 рази вищий, ніж у цетиризину.</p> <p>Монтелукаст спричиняє пригнічення рецепторів цистеїніл лейкотрієну (CysLT) в дихальних шляхах, що демонструється його здатністю інгібувати звуження бронхів за рахунок інгаляції LTD<sub>4</sub> (цистеїніл лейкотрієну) у астматиків. CysLT були співвіднесені з патофізіологією астми та алергічного риніту. Рецептор CysLT типу-1 (CysLT1) знаходиться в дихальних шляхах людини та в інших прозапальних клітинах. Монтелукаст зв'язується з високою спорідненістю та селективністю до рецептора CysLT1 (на відміну від інших фармакологічно важливих рецепторів дихальних шляхів, таких як простаноїдний, холінергічний або β-адренергічний рецептор), тим самим інгібуючи фізіологічні дії LTD<sub>4</sub> на рецептор CysLT1 без будь-якої активності агоніста</p>				
1) первинна фармакодинаміка	<p>Гістамін пов'язаний з широким спектром фізіологічних функцій центральної нервової системи (ЦНС). Центральна зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів зазвичай вимірюється в момент максимальної концентрації в плазмі. Фармакокінетика мозку може відрізнятися від плазми для будь-якого препарату залежно від залучення пасивних та активних процесів на гематоенцефалічному бар'єрі та зв'язування всередині мозку.</p>				

	<p><i>Левोцетиризин:</i> Дослідження показали, що левоцетиризин у дозах 2,5 мг та 5 мг гальмує шкірну вовчанку та спалах, спричинений внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну. Навпаки, декстроцетиризин не виявляв чітких змін в інгібуванні сичужної реакції. Левоцетиризин у дозі 5 мг гальмував пухирці та спалах, спричинений внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну у 14 педіатричних осіб (віком від 6 до 11 років) та активність зберігалася щонайменше 24 години.</p> <p><i>Монтелукаст:</i> Монтелукаст є селективним та активним антагоністом рецептора лейкотрієну, що специфічно інгібує CysLT1 рецептор цистеїніл лейкотрієну. Дози до 5 мг спричиняють істотну блокаду бронхоконструкції, спричиненої LTD4.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p><i>Левоцетиризин:</i> Дослідження QT/QTc із застосуванням разової дози 30 мг левоцетиризину не продемонструвало впливу на інтервал QTc. Вплив левоцетиризину на інтервал QTc після введення багаторазової дози невідомий. Очікується, що левоцетиризин не матиме ефектів QT/QTc через результати досліджень QTc із застосуванням цетиризину та тривалої післямаркетингової історії цетиризину без повідомлень про подовження QT.</p> <p>Левоцетиризин, цетиризин та S-цетиризин тестували при 10 мкмоль/л для визначення їх здатності разом з різними фармакологічними класами, які також зв'язуються з рецепторами, пов'язаними з G-білком. Результати показали, що левоцетиризин, цетиризин та S-цетиризин майже повністю (89-100%) гальмують H<sub>1</sub> радіоліганду. Для H<sub>1</sub> радіолігандових рецепторів, при 10 мкмоль/л, інгібування було слабким, коливаючись від 2% до 82% для левоцетиризину, 2% до 75% для цетиризину та 2% до 43% для S-цетиризину. Це вказує на те, що левоцетиризин, цетиризин та S-цетиризин в цьому обмеженому дослідженні, мали селективну спорідненість до H<sub>1</sub>-рецепторів.</p> <p><i>Монтелукаст:</i> Досліджено вплив монтелукасту на еозинофіли в периферичній крові. У пацієнтів з астмою у віці 2 роки і старше, які отримували монтелукаст, було відмічено зниження середнього рівня еозинофілів периферичної крові в межах від 9% до 15% порівняно з плацебо протягом періодів подвійного сліпого лікування. У пацієнтів із сезонним алергічним ринітом віком від 15 років та старшими, які отримували монтелукаст, відмічено середнє збільшення на 0,2% кількості еозинофілів периферичної крові у порівнянні із середнім збільшенням на 12,5% у пацієнтів, які отримували плацебо, протягом періодів подвійного сліпого лікування; це відображає середню різницю в 12,3% на користь прийому ліків.</p> <p>Зв'язок між цими спостереженнями та клінічними перевагами монтелукасту не відомий.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p><i>Левоцетиризин:</i> Фармакологічні дослідження безпеки проводили з левоцетиризином на мишах, щурах та собаках. Одноразові оральні дози (46, 138, 462 та 1384 мг/кг) та внутрішньочеревні дози (14, 46, 92 та 138 мг/кг) були проведені на мишах. Спочатку вводили 138 мг/кг та підвищували дозу до 462 мг/кг до смерті тварин. Інтраперитонеальним шляхом ці зміни починалися з 46 мг/кг і прогресували до смерті на рівні 138 мг/кг. У щурів дози левоцетиризину 25, 50 та 100 мг/кг перорально не викликали депресії центральної нервової системи, як було визначено тестом Ірвіна. У мишей левоцетиризин потенціював гексобарбітальний час сну та у щурів не впливав на час сплячого</p>

	<p>пентобарбіталу. Левоцетиризин не виявив значних ефектів на центральну нервову систему.</p> <p>Оцінюючи вплив на серцево-судинну систему, проводили дослідження <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. В аналізі ооцитів hERG K + на <i>Xenopus laevis</i> і левоцетиризин, та цетиризин були неактивними при 30 мкМ, але у поточної дії морської свинки за допомогою блокади аналізу міоцитів шлуночків як левоцетиризин, так і цетиризин були однаково ефективними при 0,1 мМ, демонструючи порівнянну активність. Левоцетиризин при 30 і 300 мкМ (обидва є високими концентраціями) інгібує калієвий канал, збільшуючи тривалість потенціалу дії собачих виділених волокон Пуркінє і не впливав на максимальну діастолічний потенціал, амплітуду дії та максимальну швидкість поштовху фази О потенціалу дії (<math>V_{max}</math>). Оскільки левоцетиризин не впливав на максимальну швидкість стискання, це вказувало, що натрієвий канал бере участь у цьому процесі. У анестезованих щурів левоцетиризин у внутрішньовенних дозах до 25,9 мг/кг призводив до зниження діастолічного тиску та частоти серцевих скорочень. У анестезованих собак кумулятивні внутрішньовенні дози, починаючи з 4,6 мг/кг і закінчуючи 138,2 мг/кг, викликали брадикардію в 4,6 мг/кг; при дозах <math>\geq 46,2</math> мг/кг спостерігалися тахікардія, порушення провідності, реполяризація та смерть. В іншому дослідженні левоцетиризин у кумулятивних внутрішньовенних дозах до 10 мг/кг у анестезованих собак не впливав на серцево-судинну та епіраторну системи. У шлунково-кишковому дослідженні на щурах левоцетиризин у пероральних дозах до 100 мг/кг не впливав на час шлунково-кишкового транзиту.</p> <p><i>Монтелукаст:</i></p> <p>Раніше представлені допоміжні фармакологічні дослідження включали вплив монтелукасту на серцево-судинні, ниркові, шлункові, респіраторні та ЦНС та поведінкові параметри, де не було зафіксовано жодної значної активності у випробуваних дозах.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Як повідомляється в літературі, в рандомізованому відкритому проспективному порівняльному багатоцентровому дослідженні показано, що в групі Монтелукаст + Фексофенадин при прийомі препаратів один раз в день протягом 14 днів - 100 пацієнтам (розділеним на дві групи) показали поліпшення симптомів алергічного риніту в порівнянні з Монтелукаст + Левоцетиризин.</p> <p>Монтелукаст є потужним інгібітором CYP2C8 <i>in vitro</i> і є субстратом CYP 2C8, 2C9 і 3A4.</p> <p>Як видно з 4-тижневого подвійного сліпого рандомізованого багатоцентрового дослідження фази 3, в якому порівнювалася монотерапія монтелукастом з комбінованою терапією монтелукастом і левоцетиризин у пацієнтів з багаторічним алергічним ринітом та помірної астмою. У порівнянні з монотерапією монтелукастом, монтелукаст + левоцетиризин продемонстрували значну середню денну оцінку носових симптомів (MDNSS).</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Описаний простий та селективний метод життєвого циклу для визначення амброксолу, монтелукасту та левоцетиризину у лікарській формі таблеток. Хроматографічне розділення було досягнуто на колонці C18 за допомогою рухомої фази, що складається з суміші буферу триетиламіну: ACN: метанол</p>

(20:30:50) з виявленням 280 нм. Лінійність спостерігалася в діапазоні 7,7-22,5 мкг/мл для амброксолу ( $r^2 = 0,999$ ) та 1,25-3,75 мкг/мл для монтелукасту ( $r^2 = 0,998$ ) та 5-15 мкг/мл для левоцетиризину ( $r^2 = 0,997$ ) для кількості ліків, оцінених пропонованими методами, добре узгоджувався із заявою на етикетці. Запропоновані методи були затверджені. Точність методів оцінювали дослідженнями відновлення на трьох різних рівнях. Експерименти по відновленню показали відсутність втручання у часто відомі фармацевтичні добавки. Було виявлено, що метод є точним, як вказує аналіз повторюваності, показуючи % RSD менше 2. Всі статистичні дані доводять обґрунтованість методів і можуть бути використані для рутинного аналізу фармацевтичної лікарської форми.

Простий, альтернативний, відтворюваний та чутливий метод ВЕРХ-УФ був розроблений для монтелукасту у кролячій плазмі. Метод був затверджений в діапазоні концентрацій 20-2000 нг/мл ( $r^2 = 0,9981$ ), і було виявлено, що він пропонує точність для моніторингу повного фармакокінетичного профілю МКС в окремих гризунів, як наприклад, у кроликів. Хроматографічне розділення проводили за допомогою колонки Phenomenex Luna C18 (250 мм × 4,6 мм × 5 мкм) з рухливою фазою, що складається з буфера ацетату амонію (20 Мм), рН 5,5 та ацетонітрилу у співвідношенні 20:80, об/об. Аналіт контролювали за допомогою УФ-детектора при 345 нм. Розроблений метод був затверджений щодо лінійності, точності, специфічності та стабільності.

Для кількісного визначення зразків було використано відношення площі піку монтелукасту до рівня внутрішнього стандарту. Калібрувальні криві були лінійними в діапазоні концентрацій 20-2000 нг/мл – 1. Було виявлено, що LOD та LLOQ цього способу становлять 10 нг мл<sup>-1</sup> та 20 нг мл<sup>-1</sup> відповідно. Значення CV середньодобових та міжденних для МКС були нижче 6,06% та 8,43%. Внутріденна та міжденна точність складала відповідно 95,81% та 110,90%. Вилучення лікарського засобу із кроликової плазми склало > 66,47%.

## 2) всмоктування

### *Левоцетиризин:*

У гончих собак радіоактивний левоцетиризин вводили перорально у вигляді одноразової або 8 щоденних доз по 1 мг/кг. Фармакокінетичні (ФК) параметри, такі як  $C_{max}$  і  $t_{max}$ , рівень радіоактивності цільної крові і плазми, розподіл (в м'язах, печінці і жовчі) і період напіврозпаду були однаковими при одноразовому і багаторазовому введенні. Після внутрішньовенного введення 1 мг/кг собакам, фармакокінетику левоцетиризину в плазмі і сечі порівнювали з S-цетиризином. Оцінки параметрів ФК в плазмі і сечі собаки були вище, ніж у S-цетиризина. У дослідженні проникності, проведеному з використанням Сасо-клітин, вказувалося, що левоцетиризин проходив через клітини за допомогою процесу дифузії.

### *Монтелукаст:*

Абсорбція препарату швидка у щурів і мишей при низьких пероральних дозах (5 мг/кг,  $T_{max}$ : 20 і 30 хвилин відповідно), але рівні  $T_{max}$  збільшуються до 1,3 і 1,5 години при високій дозі 200 мг/кг. Більш тривала абсорбція спостерігалася у мавп ( $T_{max}$ : від 68 хвилин до 1,7 години в діапазоні доз від 5 до 150 м/кг) і у людей ( $T_{max}$ : 3,7 години при дозі 10 мг/день). Пероральна біодоступність натрію монтелукастом була найбільшою у людей (67%) у порівнянні з мишами і мавпами (25-61%) і щурами (33%). Період напіввиведення у щурів і мавп після пероральних доз 5 і 25 мг/кг становив  $80,2 \pm 12,8$  і  $176 \pm 122$  хв у щурів і  $152 \pm 29,4$  і  $457 \pm 55,9$  хв у мавп відповідно.

### 3) розподіл

Дослідження розподілу також проводилося на щурах з одноразовою пероральною дозою 2 мг/кг радіоактивного левоцетиризину у самців, невагітних і вагітних щурів. Найвищі рівні радіоактивності, що виникають через 2 години після введення дози, були в шлунково-кишковому тракті і в печінці, нирках, підшлунковій залозі всіх щурів.

У вагітних щурів рівень печінки і нирок був вище, ніж у невагітних і самців. Рівні радіоактивності були нижче в плаценті, плоді і мозку і не були виявлені в інших тканинах.

*Зв'язування білка in vitro.* Зв'язування білка цетиризина визначали в плазмі морської свинки за допомогою рівноважного діалізу. Шипована плазма цетиризина при трьох рівнях концентрації кожного енантіомера використовувалася в експерименті. Камери були розділені напівпроникною мембраною. Діаліз проводили в трьох повторностях проти ізотонічного натрій-фосфатного буфера (10 мМ; рН 7,4) та протягом 5 годин в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> в повітрі. У стані рівноваги зразки збирали як з боку плазми, так і з боку буфера (рецептора). Аліквоти розчину було взято для визначення точної кількості лікарського засобу і співвідношення концентрацій лікарського засобу, виміряного в буфері і плазмі, також після діалізу, щоб забезпечити оцінку незв'язаної фракції (fu). Дані про час концентрації аналізували за допомогою нелінійного моделювання змішаних ефектів. Втрати S- і R-цетиризина не спостерігалося через неспецифічну абсорбцію на діалізній клітці і мембрані (відновлення 95-109%). Зв'язування з білками плазми не залежало від оцінених концентрацій. Монтелукаст більш ніж на 99% пов'язаний з білками плазми. Обсяг розподілу монтелукаста в стійкому стані в середньому становить від 8 до 11 літрів. Дослідження на щурах з радіоактивно міченим монтелукастом показують мінімальне розподіл через гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, концентрації радіоактивно міченого матеріалу через 24 години після введення дози були мінімальними у всіх інших тканинах.

### 4) метаболізм

Дослідження метаболізму *in vitro* проводили з фракціями печінки щурів за допомогою радіоактивно міченого левоцітрізіна. При 5 мкМ [<sup>14</sup>C] левоцетиризину 87% дози було трансформовано і 8 метаболітів були виявлені при використанні гепатоцитів. Дослідження показали, що ферменти цитохрому Р-450 беруть участь в обміні речовин. У щурів основними метаболітами були М1, М2, F11 і F12. Самки щурів метаболізовані левоцетиризином, більшою мірою, ніж самці. Монтелукаст широко метаболізується у мишей, щурів і мавп, при цьому більшість метаболітів виділяється з жовчю і калом, при цьому низький рівень метаболітів спостерігається в плазмі. Метаболіти плазми, ідентифіковані у мишей, включають діастереомерних 21 (S) гідрокси (М5а, L-772, 146), 21 (R) гідрокси (М5b, L-772, 145) і 36-гідрокси-метаболіти (М6а, L-775, 066 і М6b, L-775, 065, абсолютна стереохімія невідома). Плазма мавпи також містила діастереометричні метаболіти 21-гідрокси і 36-гідрокси, тоді як у щурів спостерігалися всі метаболіти, крім метаболіту 36-гідрокси (М6а).

Дослідження метаболізму *in vitro*, проведені в кишечнику щурів, показали незначний кишковий метаболізм при введенні у вигляді дози 1 мг (3-4 мг/кг) [<sup>14</sup>C]-монтелукаста. Було показано, що виділення жовчі є основним шляхом елімінації монтелукаста і його метаболіти у щурів і мавп з менш ніж 1% -м відновленням в сечі після в/в. або пероральне введення.

5) виведення	<p>Виведення левоцетризину у щурів було переважно фекальним і сечовим. У дозах 2 і 25 мг/кг, що вводяться невагітним і вагітним самкам щурів, 46% дози в сечі виводиться в незміненому вигляді до 24 годин. Це становить 90% від загальної радіоактивності в сечі. Навпаки, тільки 1-2% дози виводиться в незміненому вигляді з сечею чоловіків. Самці виділяють 82% дози з калом при обох рівнях дози.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p><i>Левоецетиризин:</i></p> <p>Дані <i>in vitro</i> про взаємодію метаболітів вказують на те, що левоцетиризин навряд чи продукує або піддається метаболічним взаємодіям. Левоецетиризин в концентраціях, що перевищують рівень С<sub>50</sub>, досягнутий в діапазонах терапевтичних доз, не є інгібітором ізоферментів CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1 та 3A4 і не є індуктором ізоферментів UGT1A або CYP 1A2, 2C9 і 3A4.</p> <p>Проте, ніяких досліджень взаємодії лікарського засобу <i>in vivo</i> з левоцетиризин не проводилося. Дослідження проводилися з рацемічним цетиризином.</p> <p>Комбінація ацетрофіліна, левоцетиризину і пранлукаста використовується для лікування алергічного риніту, астми, сінної лихоманки і інших станів, при яких у пацієнтів виникають проблеми з диханням. Опубліковане дослідження було проведено з метою розробки та затвердження високоефективного рідинного хроматографічного біоаналітичного методу з оберненою фазою для одночасного кількісного визначення ацетрофіліна, левоцетиризину і пранлукаста в плазмі щурів. Мета також включала визначення фармакокінетичної взаємодії цих трьох препаратів після введення пероральним шляхом, після індивідуального та комбінованого лікування у щурів. Оптимальна роздільна здатність між аналітичних спостерігалася з колонкою C18 Kinetex (250 мм×4,6 мм×5 мкм). Хроматографію проводили в режимі градієнтного елюювання зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Калібрувальні криві були лінійними в діапазоні концентрацій 100-1600 нг/мл. Внутрішня і міждодова точність виявилися в допустимих межах. Аналіти залишалися стабільними на робочому столі (8 годин), після трьох циклів заморожування-відтаювання, в автосамплері (8 годин) і у вигляді сухого екстракту (-80 ° C протягом 48 годин). Статистичні результати фармакокінетичного дослідження на щурах Sprague-Dawley показали значну зміну фармакокінетичних параметрів для пранлукаста при одночасному призначенні трьох препаратів.</p> <p><i>Монтелукаст:</i></p> <p>Монтелукаст вводили разом з іншими видами терапії, зазвичай використовуваними в профілактиці і хронічному лікуванні астми, без видимого посилення побічних реакцій. У дослідженнях лікарської взаємодії рекомендована доза монтелукаста не показала клінічно значимого впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізон, преднізолон, оральні контрацептиви, терфенадин, дигоксин і варфарин. Зазвичай призначаються гормони щитовидної залози, снодійні засоби, нестероїдні протизапальні засоби, бензодіазепіни і протинабрякові засоби, які не мають ознак несприятливої взаємодії. Фенобарбітал, який викликає метаболізм в печінці, зменшив площу під кривою концентрації в плазмі (AUC) монтелукаста ~ 40%, після одноразової дози 10 мг монтелукасту. Спільне введення монтелукасту з ітраконазолом, сильним інгібітором CYP 3A4, не приводило до значного збільшення системного впливу монтелукаста.</p>

7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Було проведено порівняльне дослідження суспензії, що містить натрій монтелукаст, з суспендуючим агентом, стабілізаторами і антиагрегаційними агентами для порівняння параметрів РК з комерційними гранулами у щурів Sprague-Dawley. Десять щурів-самців були розділені на дві групи, кожна з яких містила п'ять щурів. Комерційні гранули монтелукастом з натрієм [Singulair®] або пероральну суспензію (еквівалент 2 мг/кг монтелукасту) вводили перорально самцям щурів. Зразки крові відбирали з правої стегнової артерії кожного із щурів з фіксованим інтервалом і аналізували концентрацію лікарського засобу.</p> <p>Не було значної різниці в концентраціях лікарського засобу в плазмі між пероральною суспензією і комерційними гранулами. Жоден з параметрів РК, таких як значення: AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, Kel і t<sub>1/2</sub> пероральної суспензії, істотно не відрізнялися від комерційних гранул.</p> <p>Таким чином, пероральна суспензія, з монтелукастом, була порівнянна з комерційними гранулами для подальшої оптимізації складу при лікуванні астми.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p><i>Левоцетиризин:</i></p> <p>Гостра токсичність проводилася у мишей, щурів і собак. У мишей і щурів токсичність визначали пероральним і внутрішньовенним шляхом. Пероральним шляхом дози у мишей становили 240, 560 1300 і 3200 мг/кг. Всі дози показали токсичні ознаки, починаючи з спокійної поведінки, судомного дихання, птозу, дугоподібної спини і пілоерекції в дозі 240 мг/кг. У міру збільшення доз, токсичність зростала, що призводило до смерті при 560 (3/10) мг/кг і 1300 (8/10). У дозі 3200 мг/кг тварини виявляли ціаноз перед смертю. При внутрішньовенному введенні дози: 130, 190, 270 і 390 мг/кг, в місці ін'єкції відзначався некроз хвоста, за винятком 390 мг/кг, при якому смерть відбувалася досить швидко. При дозі 190 мг / кг спостерігалися ознаки токсичності, які проявлялися в спокійній поведінці, посмикуваннях, диханні тахіпнеа, вентральном положенні лежачи і нестійкій ході, але смертності немає. При 270 мг/кг, 8/10 і 390 мг/кг всі миші (10/10) померли протягом 1-2 хвилин.</p> <p>У щурів пероральні дози становили 100, 240, 560 і 1300 мг/кг. Ознаки токсичності були помічені при дозі 240 мг/кг, що виражалося в брадипное, судорожному диханні, птозе, пілоерекції, вентральном положенні лежачи, м'язовій слабкості, задишці, гіпертонусі м'язів і забрудненої області промежини і відсутності смертності. При дозі 560 мг/кг загинуло 7/10 щурів. Вони також показали розширення задніх лап, ціаноз, застійні легені, застійні або геморагічні шлунки з некротичним некрозом залізистих клітин в слизовій оболонці, тимус з червоними плямами і кишечник, заповнений кривавим слизом. При дозі 1300 мг/кг 10 щурів загинули. Вони також показали на додаток до тих, які спостерігалися при 560 мг/кг - тремор і гіпотермію. При внутрішньовенному введенні дози становили: 32, 47, 68 і 100 мг/кг. У дозі 32 мг/кг місце ін'єкції було знівечено; не було смертей при дозі 47 мг/кг, місце ін'єкції в хвіст мало вигляд некротичного. Іншими ознаками були вентральне положення лежачи, нестійка хода, рухи педалей з задніми кінцівками, розгинання задніх кінцівок, стрибки, різке дихання, тахіпнеа, задишка, м'язова слабкість і кров в носі і сечі; 3/30 щурів загинули. Аналогічні результати були отримані при 100 мг/кг, при цьому всі тварини померли протягом 6 хвилин. Некроз хвоста не спостерігався через швидке настання смерті.</p>

У собак оральні дози становили 32, 100 і 320 мг/кг в дослідженні гострої токсичності. Ніякої токсичності не спостерігалось при 32 мг/кг; При дозах 100 і 320 мг/кг відзначалися блювота і діарея. Через блювоту вищі пероральні дози не проводилися.

*Монтелукаст:*

Для самок мишей було проведено дослідження одноразової гострої пероральної токсичності, щоб знайти приблизну летальну дозу монтелукаста натрію, проміжного продукту і діциклогексиламінової солі монтелукаста натрію. Монтелукаст натрію розчиняли в 0,5% водній метилцелюлозі і вводили мишам-самкам через шлунковий зонд в дозах 320, 800 і 2000 мг/кг (n = 3 миші/група) і в дозі 5000 мг/кг (n = 1). У мишей спостерігали смертність і клінічні ознаки лікарського впливу протягом семи днів після введення дози. Клінічні ознаки атаксії, зниження активності, брадіпное, птозу (тільки 2000мг/кг) і клінічних судом (тільки 5000 мг/кг) з 30 хв до 3-го дня після введення дози. Смерть наступала протягом 30 хвилин до 3 дня у мишей при дозі 5000 мг/кг і у 1 з 3 мишей при дозі 2000 мг/кг. Мінімальна летальна доза становила 2000 мг/кг, а максимальна нелетальна доза становила 800 мг/кг. LD50 для натрію монтелукаста, ймовірно, був між 2000 і 5000 мг/кг у мишей. Проміжний продукт і сіль дициклогексиламіну добре переносилися мишами при гострих дозах до 800 мг/кг, але викликали смерть, якій передували ознаки токсичності для ЦНС при більш високих дозах 2000 і 5000 мг/кг. LD50 для натрію монтелукаста була між 2000 і 5000 мг/кг у мишей.

2) токсичність у разі повторних введень

*Левоцетиризин:*

Багаторазові дослідження пероральної токсичності протягом 4 і 13 тижнів проводилися на щурах і собаках. В 4-тижневому дослідженні на щурах токсичність левоцетиризину і S-цетиризина в однакових дозах показала подібний профіль токсичності зі збільшенням центлобулярних і серединних зон печінки, підвищенням ферментів печінки, центрлобулярно і среднезональних жирових відкладень в печінці і вакуолізацією печінки.

Підвищення ферменту в печінці було пов'язано з індукцією ферменту. Органом-мішенню була печінка. Всі зміни були оборотними. У 13-тижневому дослідженні пероральної токсичності на щурах тільки слиновиділення було клінічною ознакою. У чоловіків спостерігалось збільшення відкладення центральної жирової частки центральної жирової тканини і підвищення активності печінкових ферментів. Органом-мішенню була печінка. Всі зміни були оборотні. У другому 13-тижневому дослідженні пероральної токсичності на щурах з левоцетиризин був включений цетиризин. Обидва з'єднання викликали ензими і відкладення жиру в печінці. Цільовим органом була печінка; обидва з'єднання показали подібний профіль токсичності.

Два 4-тижневих і два 13-тижневих дослідження пероральної токсичності були проведені на собаках. У першому 4-тижневому дослідженні використовували левоцетиризин і S-цетиризин; левоцетиризин був токсичним і смертельним при HD, що вимагало зниження дози до 90 мг/кг на 8 день. HD S-цетиризина показав тільки блювоту і гіперсаливацію; крім того, оброблені левоцетиризин тварини виявляли тремор і нестабільність. Значне збільшення частоти виникнення блювоти сталося на MD та HD для обох сполук, токсичність, загальна для обох енантіомерів. У HD обидва з'єднання виробляли збільшений об'єм сечі. Органом-мішенню був шлунково-кишковий тракт для обох сполук. У другому 4-тижневому оральному дослідженні на собаках випробуваними сполуками були левоцетиризин, сцитізін і цетиризин. Для S-цетиризина 2 HD жінки були в вмираючому стані, а 1 MD жінка померла через

бронхопневмонію, викликану аспірацією блювоти. ГД левоцетиризину і цетиризину була знижена до 90 мг/кг з 11/18 дня. Блювота спостерігалася при всіх 3 дозах з'єднань. Спостерігалось збільшення інтервалу Qtc на 15% у тварин, які отримували левоцетиризин, що не було підтверджено. Фекальну поразку спостерігалось у MD і HD левоцетиризину і у тварин, які отримували цетиризин, а не у тварин, які отримували S-цетиризин. Гістопатологія, яка спостерігалась в трахеї тварин, які отримували левоцетиризин і S-цетиризин, не була підтверджена в іншому 4-тижневому пероральному дослідженні в тій же дозі. Органом-мішенню був шлунково-кишковий тракт, і всі зміни були оборотними. У 13-тижневому дослідженні пероральної токсичності на собаках левоцетиризин викликав підвищену частоту виникнення блювоти у самців HD і у всіх дозах у самок, які виявляють підвищену чутливість. Цільовим органом токсичності був шлунково-кишковий тракт, і результати були оборотними. У другому усному 13-тижневому дослідженні токсичності на собаках порівнювали токсичність левоцетиризину і цетиризину. Обидві викликали блювоту в випробуваних дозах. На 13 тижні в 75 мг/кг левоцетиризину і цетиризину 7% збільшення Qtc у жінок. Це невелике збільшення не має клінічного значення. Крім того, збільшення Qtc з левоцетиризин не було підтверджено в тій же дозі в іншому 13-тижневому дослідженні. Зміни в гематологічній, клінічній хімії, зміни ваги печінки і слини та гістологічні зміни в яєчках і печінці не були пов'язані з лікуванням, оскільки вони не були підтверджені в іншому 13-тижневому дослідженні. Шлунково-кишковий тракт був мішенню токсичності. Обидва з'єднання показали подібний профіль токсичності.

#### *Монтелукаст:*

Було проведено 53-тижневе оральне тестування токсичності на щурах і мавпах. Первинні мішені для органів токсичності включали шлунково-кишковий тракт у мишей, щурів і мавп і кістковий мозок у мавп. У мишей здуття живота і/або дилатація сліпої кишки і смертність виникали після перорального прийому в дозах 800 і 1200 мг/кг протягом 5 тижнів і в дозах  $\geq 200$  мг/кг протягом 14 тижнів. NOAEL в 14-тижневому дослідженні на мишах становив 50 мг/кг (приблизно 250 і 200 разів, відповідно, пропоновані дози для дорослих і дітей на основі мг/кг).

У дорослих мавп смертність, пов'язана з лікуванням, спостерігалася в дозах 450 мг/кг через 3 місяці і 300 мг/кг через 1 рік після введення. При дозі 450 мг/кг в 3-місячному дослідженні два чоловіки, які були піддані евтаназії, показали результати GI некрозу залізистих фундальних клітин і виснаження слизових клітин в шлунку, а також скупчення, ерозії і атрофії ворсин та/або слизової оболонки кишечника). Однак порушення шлунково-кишкового тракту, крім м'якого стільця і діареї, що не спостерігалися у мавп в подальшому 1-річному дослідженні. NOAEL для дорослих мавп в 1-річному дослідженні пероральної токсичності склав 150 мг/кг. Тримісячне дослідження токсичності у новонароджених мавп (4-тижневого віку) показало профіль токсичності, який можна порівняти з таким, що спостерігаються у дорослих (тобто токсичність при шлунково-кишковому тракті, включаючи епітеліальну вакуолізацію слизової оболонки залози, хронічний ентерит і коліт у високодозової самки, яка була піддана евтаназії і гастриту у 2 чоловіків високої дози). Таким чином, NOAEL для маленьких мавп в 3-місячному дослідженні пероральної токсичності склав 50 мг/кг проти 150 мг/кг в 3-місячному дослідженні у дорослих.

3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<i>Левоцетиризин:</i> Левоцетиризин не був мутагенним в аналізі зворотної бактеріальної мутації і не був генотоксичним в аналізі на лімфому миші та в одному аналізі на мікронуклеус. Було проведено шість аналізів на аберацію лімфоцитів людини.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Висновок полягав у тому, що левоцетиризин не був генотоксичним. Це ґрунтувалося на позитивній відповіді, яка не була підтверджена або позитивна відповідь виникала при надмірній цитотоксичній концентрації, а нижчі концентрації були негативними. <i>Монтелукаст:</i> Монтелукаст перевірений негативно на мутагенну / кластогенну активність.
4) канцерогенність:  довгострокові дослідження  короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Левоцетиризин:</i> Оцінка досліджень канцерогенності цетиризину є актуальною для визначення канцерогенного потенціалу левоцетиризину, оскільки жодних досліджень канцерогенності в літературі, зокрема з левоцетиризином, неможливо знайти. Цетиризин не був канцерогенним у дієтичних дозах до 20 мг/кг (приблизно 15 разів максимально рекомендованої добової пероральної дози у дорослих, приблизно в 10 разів від максимальної рекомендованої добової пероральної дози у дітей віком від 6 до 11 років і приблизно у 15 разів від максимально рекомендованої дози. добова пероральна доза для дітей віком від 6 місяців до 5 років на мг/кг), як видно з дворічного дослідження канцерогенності на щурах. В іншому дворічному дослідженні канцерогенності на мишах цетиризин викликав підвищену частоту доброякісних пухлин печінки у чоловіків при дієтичній дозі 16 мг/кг (приблизно в 6 разів від максимальної рекомендованої добової оральної дози для дорослих, приблизно в 4 рази від максимальної рекомендованої щоденної дози пероральна доза дітям віком від 6 до 11 років і приблизно в 6 разів максимально рекомендована добова пероральна доза дітям від 6 місяців до 5 років на мг/кг). Не спостерігалось збільшення захворюваності на доброякісні пухлини при дієтичній дозі 4 мг/кг (приблизно в 2 рази від максимальної рекомендованої добової пероральної дози у дорослих, що еквівалентно максимально рекомендованій добовій пероральній дозі у дітей віком від 6 до 11 років і приблизно в 2 рази максимально рекомендованої добової пероральної дози у дітей віком від 6 місяців до 5 років на мг / м2). Левоцетиризин не був мутагенним, як це було виявлено в досліді Еймса, і не був кластогенним, як це було виявлено в аналізі лімфоцитів людини, аналізі на лімфому миші та тесті на мікроядерність <i>in vivo</i> на мишах.
додаткові дослідження	<i>Монтелукаст:</i> Не було виявлено жодних доказів пухлинної генетичності в дослідженнях канцерогенності у дворічних щурів Sprague-Dawley на 92 тижні на мишах при пероральних дозах до 200 мг/кг/день або 100 мг/кг/добу відповідно. Орієнтовна експозиція на щурах становила приблизно 120 та 75 разів AUC для дорослих та дітей відповідно при максимальній рекомендованій добовій пероральній дозі. Орієнтовна експозиція на мишах становила приблизно 45 та 25 разів AUC для дорослих та дітей відповідно при максимально рекомендованій добовій пероральній дозі. Монтелукаст не продемонстрував жодних доказів мутагенної або кластогенної активності в наступних аналізах: аналіз на мікробний мутагенез, аналіз на мутагенез клітин ссавців V-79, аналіз лужної елюції в гепатоцитах щурів, аналіз хромосомної аберації в клітинах яєчників китайського хом'яка і на хромосомному відхиленні хромосомної аберації кісткового мозку миші.

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p><i>Левоцетиризин:</i></p> <p>У дослідженні фертильності та загальної репродуктивної ефективності на мишах цетиризин не погіршував фертильність при пероральній дозі 64 мг/кг (~ 25 разів рекомендованої добової оральної дози для дорослих на мг/кг). Дослідження репродуктивної токсикології: у щурів та кроликів левоцетиризин не був тератогенним при пероральних дозах до 200 та 120 мг/кг відповідно (приблизно 320 та 390 разів максимальної рекомендованої добової пероральної дози для дорослих відповідно на мг/кг відповідно). У мишей цетиризин спричиняв затримку приросту ваги цуценят під час лактації при пероральній дозі 96 мг/кг (приблизно в 40 разів більше максимальної рекомендованої добової оральної дози для дорослих на мг/кг).</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><i>Монтелукаст:</i></p> <p>Монтелукаст призвів до зниження показників фертильності та плодючості в дослідженнях на фертильність при пероральній дозі 200 мг/кг (орієнтовна експозиція становила приблизно 70 разів AUC для дорослих при максимальній рекомендованій добовій пероральній дозі), проведеної на самицях щурів. При пероральній дозі 100 мг/кг не спостерігалось жодного впливу на фертильність або плодючість жінки (орієнтовна експозиція становила приблизно 20 разів AUC для дорослих при максимально рекомендованій добовій пероральній дозі).</p>
ембріотоксичність	<p>Монтелукаст не впливав на фертильність у самців щурів при пероральних дозах до 800 мг/кг (орієнтовна експозиція становила приблизно 160 разів AUC для дорослих при максимально рекомендованій добовій пероральній дозі). Дослідження репродуктивної токсикології: Не спостерігалось тератогенності при пероральних дозах до 400 мг/кг/добу та 300 мг/кг/добу у щурів та кроликів відповідно. Ці дози були приблизно у 100 та 110 разів перевищували рекомендовану добову пероральну дозу для дорослих відповідно відповідно до AUC. Монтелукаст перетинає плаценту після перорального дозування щурам та кролям.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Монтелукаст не впливав на фертильність у самців щурів при пероральних дозах до 800 мг/кг (орієнтовна експозиція становила приблизно 160 разів AUC для дорослих при максимально рекомендованій добовій пероральній дозі). Дослідження репродуктивної токсикології: Не спостерігалось тератогенності при пероральних дозах до 400 мг/кг/добу та 300 мг/кг/добу у щурів та кроликів відповідно. Ці дози були приблизно у 100 та 110 разів перевищували рекомендовану добову пероральну дозу для дорослих відповідно відповідно до AUC. Монтелукаст перетинає плаценту після перорального дозування щурам та кролям.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Монтелукаст не впливав на фертильність у самців щурів при пероральних дозах до 800 мг/кг (орієнтовна експозиція становила приблизно 160 разів AUC для дорослих при максимально рекомендованій добовій пероральній дозі). Дослідження репродуктивної токсикології: Не спостерігалось тератогенності при пероральних дозах до 400 мг/кг/добу та 300 мг/кг/добу у щурів та кроликів відповідно. Ці дози були приблизно у 100 та 110 разів перевищували рекомендовану добову пероральну дозу для дорослих відповідно відповідно до AUC. Монтелукаст перетинає плаценту після перорального дозування щурам та кролям.</p>
б) місцева переносимість	<p><i>Левоцетиризин:</i></p> <p>Не повідомлялося про місцеві дослідження толерантності до левоцетиризину.</p> <p><i>Монтелукаст:</i></p> <p>Було проведено дослідження подразнення шкіри у кроликів. Потенційні шкірні роздратування, визначені на кроликів (2 самця та 1 самка) після шкірного застосування 500 мг (порошок) на дорзальній ділянці 5 см<sup>2</sup> (вкрите марлевою прокладкою, змоченою 0,5 мл фізіологічного розчину та загорнутою оклюзійною пов'язкою) протягом 24 годин. Місця обробки обстежували з інтервалом у 24 години, а результати реєстрували згідно з системою оцінювання Draize. Монтелукаст виробляв чітко виражену еритему у всіх кроликів після 24 годин лікування, стаючи дуже незначним на 3 та 4 дні та розсмоктуючись до 8 дня. Таким чином, результати цього дослідження показали, що монтелукаст натрію є м'яким шкірним подразником у кроликів. У повідомленому дослідницькому дослідженні первинного подразнення очей у кроликів 100 мг порошку солі натрію поміщали в кон'юнктивальний мішок лівого ока кроликів; праве око не лікували. Потім очні кришки тримали разом протягом 20 сек. Очні реакції оцінювали за системою оцінювання Draize через 15, 120 хвилин, 24, 48 та 72 години, 4 та 7 днів після інстиляції. Препарат викликав незначне почервоніння кон'юнктиви та дуже легкий хемоз бульбарної кон'юнктиви у всіх кроликів на 15–20 хв після дозування. Незначна непрозорість рогівки (3 з 3 кроликів та легкий ірит (2 з 3 кроликів) також були відмічені. Помутніння рогівки збільшувалося в тяжкості протягом 24</p>

	<p>годинного періоду і залишалося незмінним протягом наступного 48 годинного періоду. Більшість очних реакцій регресували у 2 кроликів через 72 години після дозування, але не в третього, який був убитий з гуманних причин через стійкі очні ознаки. Максимальний показник зменшення шару варіювався від 120 хв до 48 год після дозування у всіх трьох кроликів. Виходячи з цих висновків порошок монтелукасту натрію був класифікований як сильно дратівливий для очей кроликів.</p> <p>Дермальні та очні дослідження місцевої толерантності до сипучого препарату монтелукасту натрію показали м'яку подразливість шкіри кроликів. Аналізи також показали, що монтелукаст має м'який подразник для очей, тоді як показники Дрейза свідчать про сильне подразнення очей кроликів.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>У дослідженнях розподілу на щурах найвищі концентрації спостерігалися в печінці, нирках, підшлунковій залозі та шлунково-кишковому тракті. Радіоактивність у плаценті, плоді та мозку була меншою ніж фон. У собак найбільша концентрація була в жовчі, печінці та нирках. Мозок показував рівні, які становили 12% рівня плазми та 19% рівня крові. Однак середнє співвідношення радіоактивності тканин у мозку до рівня левоцетиризину, не пов'язаного з плазмою, становило 2,8 через 24 години після прийому дози. У щурів основними метаболітами були M1, M2, F11 і F12. У собак основними метаболітами були M7 + M8 (16-23% дози) та M10 (8-13% дози) разом із незмінним левоцетиризином. У дослідженнях гострої токсичності не було різниці в токсичності між левоцетиризином та цетиризином.</p>
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p><i>Левоцетиризин:</i> Дослідження токсичності, фертильності, раннього розвитку та внутрішньоутробного постнатального розвитку токсичності з використанням цетиризину представляють профіль токсичності левоцетиризину з додатковою мостиковою токсичністю, дослідження розвитку та генотоксичності, проведені з левоцетиризином. Не було різниці в токсичності між левоцетиризином та цетиризином у дослідженнях токсичності на 4 та 13 тижнів у щурів та собак, а також в дослідженні розвитку ембріофеталу на щурах та кроликах.</p> <p><i>Монтелукаст:</i> Потенціал та селективність монтелукасту на рецепторі CysLT1 було продемонстровано у фармакологічних дослідженнях <i>in vitro</i>, включаючи: дослідження зв'язування рецепторів на клітинних мембранах легенів морської, овечої легені та людини dU937 та дослідження на ізольованій трахеї морської</p>

свинки. Монтелукаст був позбавлений будь-якої активності проти багатьох інших бронхоконстрикторів у знеболених морських свинок і не гальмував зв'язування білка, що активує 5-ліпоксигеназу. У дослідженнях фармакології *in vivo* також було продемонстровано роль активації рецепторів CysLT1 в посередництві бронхоконстрикції, викликаної антигеном, де монтелукаст інгібував задишку, спричинену антигеном, у інбредних щурів (ED50 = 0,032 мг/кг п.о.).

Фармакологія, фармакокінетика та токсичний потенціал натрію монтелукасту широко оцінювались у багаторазових дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Шлунково-кишкові порушення, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у мишей, щурів та мавп, а потенційна гемопоетична токсичність спостерігалася у мавп після повторних тестів на підгостру та хронічну токсичність. Однак NOAEL (найвища доза, при якій не спостерігалася токсичного або несприятливого ефекту), у всіх дослідженнях токсичності при повторній дозі, продемонструвала великі запаси безпеки щодо запропонованих терапевтичних доз для всього спостереження токсичності.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

**Ковтун О.О.**  
(П. І. Б.)



## 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)	Монтикоп, таблетки по 10 мг/5 мг по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці				
2. Заявник	Скай Фарма ВЗ-ТОВ, Об'єднані Арабські Емірати				
3. Виробник	МАНКАЙНД ФАРМА ЛІМІТЕД, ЮНІТ-ІІ				
4. Проведені дослідження:	v	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим введенням, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Монтелукаст та Левоцетиризину дигідрохлорид таблетки компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія з Сінгуляр таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг компанії Мерк Шарп і Доум Лімітед, ГмбХ та Ксизал таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг компанії ЮСБ Фарма Лтд, ГмбХ у 28 здорових дорослих людей в стані натще. ARL-BE-263-MOLE-2017(Version-01)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 25-12-2017 по 04-01-2018 Біоаналітична фаза: 19-03-2018 по 06-04-2018				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 28 Зарахували та рандомізували: 25				

	<p>Виконано: 24 Статистично оцінено: 24</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Первинна (фармакокінетична) мета: Для оцінки біоеквівалентності одноразової пероральної дози Монтелукасту та Леоцетиризину Дигідрохлориду таблетки Манкайнд Фарма Лімітед, Індія з Сінгуляр таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг компанії Мерк Шарп і Доум Лімітед, ГмбХ та Ксизал таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг компанії ЮСБ Фарма Лтд, ГмбХ у 28 здорових дорослих людей у стані натще.</p> <p>2. Вторинна мета (безпека): Для моніторингу побічних подій та оцінки безпеки та переносимості Монтелукасту та Леоцетиризину в умовах натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим введенням, з двома схемами лікування, двоперіодне, двопослідовне, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності з принаймні 07-денним періодом вимивання між кожним прийомом у стані натще.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти, які відповідали всім наступним критеріям включення, були включена в дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Суб'єкт, який здатен і готовий надати письмову інформовану згоду</li> <li>2. Суб'єкти, які були здоровими чоловіками у віці 18-45 років (обидва включно)</li> <li>3. Суб'єкти, які мали індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5-30 кг / м<sup>2</sup> і вагою не менше 50 кг.</li> <li>4. Суб'єкти були нормального стану здоров'я, як це було визначено анамнезом та фізичним обстеженням, ЕКГ та лабораторними дослідженнями, проведеними за 28 днів до початку дослідження.</li> <li>5. Суб'єкти, чий лабораторні показники скринінгу були в межах норми або вважаються лікарем / головним дослідником, не мають клінічного значення.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки Монтелукаст та Леоцетиризину Дигідрохлориду Разова пероральна доза - одна таблетка Монтелукасту 10 мг та леоцетиризину дигідрохлориду 5 мг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Монтелукаст: Сінгуляр таблетки, вкриті плівковою оболонкою Разова пероральна доза - одна таблетка 10 мг Леоцетиризину Дигідрохлорид: Ксизал таблетки, вкриті плівковою оболонкою Разова пероральна доза - одна таблетка 5 мг</p>

15. Супутня терапія	Суб'єктам заборонено приймати будь-які призначені ліки або ліки, що продаються без рецепта, або будь-які лікарські засоби, що модифікують ферменти, протягом 14 днів до дослідження. Усім випробовуваним доручали не приймати ніяких препаратів, що індукують / інгібують печінкові мікросомальні ферменти, протягом 14 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження. Ця заборона не включала вітаміни, які приймали як харчову добавку за нетерапевтичними показаннями, за судженнями дослідника / лікаря.
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри PK ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $T_{max}$ , $Kel$ , $t_{1/2}$ та $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$ ) для монтелукасту та левоцетиризину були розраховані за допомогою неподільної моделі програмного забезпечення WinNonlin (версія 5.3).
17. Критерії оцінки безпеки	Дослідження проводилось згідно з керівництвом ICH GCP під керівництвом та наглядом принципу дослідника. Перед початком дослідження зважували передбачувані ризики. Всі медичні послуги та медичні рішення приймалися від імені випробовуваних під наглядом головного дослідника. Суб'єктів клінічно обстежували на життєво важливі органи через наступні проміжки часу згідно протоколу та як і коли потрібно для моніторингу побічних подій. Кров'яний тиск, частота пульсу та пероральна температура були обстежені під час надходження до відділення клінічної фармакології, перед введенням досліджуваного препарату (00.00 години) та о 02.00, 06.00 12.00, 24.00 після прийому дози та в амбулаторії 48.00 годин зразок. Під час вимірювання життєвих органів перевіряли самопочуття суб'єкта. Медичні огляди проводилися під час прийому та до виписки кожного суб'єкта.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри монтелукасту та левоцетиризину були розраховані за допомогою некомпартментної моделі WinNonlin версії 5.3. Первинні ФК параметри: $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ Вторинні ФК параметри: $T_{max}$ , $Kel$ , $t_{1/2}$ та $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики 25 суб'єктів при скринінговому обстеженні, які брали участь у дослідженні і включені в фармакокінетичний аналіз були наступними: Демографічні характеристики [від мінімум до максимуму] Вік (років) 19 - 43 роки Висота (См) 158 - 179 См вага (кг) 52-88 кг ІМТ (кг / м <sup>2</sup> ) 19,3-29,8 кг / м <sup>2</sup>
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервал для середнього геометричного квадратного відношення (Т / R) $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ та $C_{max}$ знаходиться в межах меж біоеквівалентності 80,00 - 125,00%

Фармакокінетичні параметри	Монтелукаст	Левоцетиризин
	90 % ДІ	90 % ДІ
Сmax (нг/мл)	95,98 - 122,97	92,47 105,50
AUC0-t (год* нг/мл)	94,18 - 119,00	98,13 – 106,41
AUC0-∞(год* нг/мл)	94,35 - 118,69	96,76 - 105,25

21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний та референтний препарат добре переносилися всіма суб'єктами дослідження. Усього під час дослідження було зареєстровано 2 небажані явища (НЯ). Під час дослідження було зареєстровано одне побічне явище у вигляді лихоманки (пацієнт № 05) при застосуванні досліджуваного препарату та одне побічне явище у вигляді підвищеної кількості моноцитів (пацієнт № 16) при застосуванні референтного препарату. Усі небажані явища були несерйозними, а їхній зв'язок з досліджуваним препаратом був маловірогідним. Небажані явища у пацієнта № 05 були усунені без наслідків, але пацієнт № 16 після повторного спостереження не з'явився для повторного аналізу, тому пацієнт № 16 вважався втраченим для подальшого спостереження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Довірчий інтервал 90% для середнього геометричного коефіцієнта середнього квадрату (Т / R) AUC0-t, AUC0-∞ і Сmax знаходиться в межах допустимого рівня (80,00 - 125,00%). На підставі результатів було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб: Монтелукаст (10 мг) та левоцетиризин дигідрохлорид (5 мг) таблетки, виробництва: Манкайнд Фарма Лімітед Індія, Юніт ІІ, Індія є біоеквівалентним таблеткам Сінгуляр таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг компанії Мерк Шарп і Доум Лімітед, ГмбХ та Ксизал таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг компанії ЮСБ Фарма Лтд, ГмбХ у 24 здорових дорослих людей в стані натще.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Ковтун О.О. (П. І. Б.)  (підпис)</p>

