

f 1

Annex 30  
to the Order of expert evaluation conduction  
of registration materials on medicinal  
products submitted to state  
registration (re-registration), as well as  
expert evaluation of materials on making  
amendments to registration materials  
during validity term of  
Registration Certificate  
(point 4 section IV)

**REPORT  
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Tionex tablets 8 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga"
3. Manufacturer	Biofarm Sp. z o.o., 13, Walbrzyska Str., 60-198 Poznan, Poland
4. Conducted studies:	yes no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	<b>Hybrid drug</b>
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Randomized, open-label, 2-way cross-over bioequivalence study comparing 8 mg single dose of thiocolchicoside (Thiocolchicoside Biofarm – tablets, 1 x 8 mg [Biofarm Sp. z o.o.] vs. Coltramyl – tablets, 2 x 4 mg [Sanofi]) under fasting conditions in healthy volunteers. Study code: TC/BP/08/14 EudraCT Number: 2015-002313-29 Study code in Central Register of Clinical Trials: UR.DBL.BLE.475.0396.2015
6. Clinical trial phase	Bioequivalence study
7. Period of clinical trial conduction	<u>Clinical part:</u> 16.11.2015-21.12.2015 Date of CSR: 29.02.2016 <u>Bioanalytical Part:</u> 11.01.2016-25.01.2016 Date of bioanalytical report: 29.01.2016 <u>Pharmacokinetic and Statistical Part:</u> Date of the statistical report: 10.02.2016 Date of pharmacokinetic report: 25.02.2016
8. Countries where clinical trial has been conducted	Poland

**КОПІЯ ВІРНА**



9. Number of enrolled population	50 (49 completed the study)
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p><u>The primary objective</u> of the study was to evaluate the pharmacokinetic properties and investigate the bioequivalence of thiocolchicoside from the test product (Thiocolchicoside Biofarm - tablets, 1 x 8 mg, Biofarm Sp. z o.o.) compared to the reference product (Coltramyl - tablets, 2 x 4 mg, Sanofi) containing the same amount (8 mg) of an active substance (thiocolchicoside), after single oral dose administration under fasting conditions.</p> <p><u>The secondary objective</u> of the study was to evaluate the safety and tolerability of both study products.</p>
11. Design of clinical trial	The study was performed as a single center, single dose, open-label (laboratory-blind), randomized, two-period, two-way cross-over bioequivalence study under fasting conditions with a wash-out period of at least fourteen (14) days between study products administration in Period 1 and Period 2.
12. Main criteria for enrollment	<p>All Subjects had to meet the following criteria:</p> <p>The Subject is healthy male or female. Healthy Subjects are defined as individuals who are free from clinically significant illness or disease as determined by their medical history, physical examination, laboratory and ECG tests. Medical history check was also include verification of data concerning special precautions for study drug use, as contraindicated by the reference product characteristics as well as history of diabetes and renal impairment.</p> <p>If males: male Subjects who are willing to use an acceptable method of contraception from the first dosing until 90 days after completion of the study (barrier methods with spermicide and sexual abstinence are allowed).</p> <p>If females: female Subjects are eligible to enter and participate in the study if they are of:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Non-childbearing potential (i.e. physiologically incapable of becoming pregnant) including females who: have had a hysterectomy or a bilateral oophorectomy, or a bilateral tubal ligation, or are post-menopausal (a demonstration of total cessation of menses for <math>\geq 12</math> months on the day of screening).</li> <li>b. Childbearing potential and have a negative result of urine pregnancy test at screening and on the evening prior to the first dose administration and agree to use one of the following contraception methods: complete abstinence from sexual intercourses or double barrier method (condom or occlusive cap used with spermicidal foam) from at least 6 days prior to administration of the study product until completion of the study or use of intrauterine non-hormonal device within at least 4 weeks prior to the first study product administration until completion of the study. No hormonal contraceptives or hormone replacement therapy are permitted in this study.</li> </ol> <p>The Subject is <math>\geq 18</math> and <math>\leq 55</math> years of age on the day of screening.  BMI <math>\geq 18.5</math> to <math>\leq 30.0</math> kg/m<sup>2</sup> (on the day of screening).  Caucasian race.  Signed and dated written informed consent of the Subject to participate in the clinical study prior to screening evaluations.</p>

	<p>The Subject is willing to refrain from the use of illicit drugs and alcohol and to adhere to other protocol-stated restrictions while participating in the study.</p> <p>The Subject is able to understand and comply with the protocol requirements and instructions and is likely to complete the study as planned.</p> <p>Non-smoker and non-tobacco user for at least 3 months before the day of screening.</p>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>Thiocolchicoside Biofarm – tablets, 1 x 8 mg</p> <p>Single oral dose.</p> <p>One tablet contains 8 mg of thiocolchicoside.</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>Coltramyl - tablets, 2 x 4 mg</p> <p>Single oral dose.</p> <p>One tablet contains 4 mg of thiocolchicoside.</p>
15. Concurrent therapy	none
16. Criteria for efficiency assessment	<p>The conclusion of bioequivalence of the test product with the reference product under fasting conditions will be based on the results for ln-transformed C<sub>max</sub> and AUC(0-t) of 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-beta-D-Glucuronide (primary pharmacokinetic study endpoints).</p> <p>If the 94.12% confidence interval for the proportion of <math>\mu T/\mu R</math> (geometric means for the test and reference formulation) of primary pharmacokinetic parameters: C<sub>max</sub> and AUC(0-t) of 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-beta-D-Glucuronide are included entirely in the acceptance range of 80.00-125.00%, the test formulation (Thiocolchicoside Biofarm - tablets) will be considered as bioequivalent to the reference formulation (Coltramyl - tablets)</p>
17. Criteria for safety assessment	<p>All Subjects exposed to the study at least once were part of the safety analysis. Clinical safety of the test and the reference product after a single dose administration in healthy Subjects was assessed taking into consideration medical history, physical examination, vital signs (heart rate (HR), blood pressure (BP), body temperature), 12-lead electrocardiogram (ECG), clinical laboratory tests (haematology, biochemistry, urinalysis, serology, and pregnancy urine tests – females only) and Adverse Events monitoring. Information on AEs was obtained by medical observations, laboratory test analysis and spontaneous Subjects' reporting after product administration and recorded by Investigators using CTCAE v. 4.03</p>
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics was performed for all Subjects pharmacokinetic parameters including the arithmetic mean, geometric mean, standard deviation, coefficient of variation, median, range, minimum (min) and maximum (max).</p> <p>Both test and reference products were assessed to be bioequivalent on the ground of analysis of variance (ANOVA) with factors for sequence, Subject within sequence, period and treatment. The decisive criterion was constituted by AUC<sub>(0-t)</sub> and C<sub>max</sub> parameters for 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-β-D-Glucuronide, whereas</p>

КОPIЯ ВІРНА



AUC<sub>(0-∞)</sub> and the other variables were considered as the secondary pharmacokinetic parameters and constituted supportive data. The conclusion on bioequivalence of the test product with the reference product was based on the results for ln-transformed C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub> of 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-β-D-Glucuronide (primary pharmacokinetic study endpoints). If the 90% confidence intervals for the proportion of μ<sub>T</sub>/μ<sub>R</sub> (geometric means for the test and reference formulation) of primary pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub> of 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-β-D-Glucuronide were included entirely in the acceptance range of 80.00-125.00%, the test formulation (Thiocolchicoside Biofarm – tablets, 1 x 8 mg) was considered as bioequivalent to the reference formulation (Coltramyl - tablets, 2 x 4 mg). All calculations were performed using SAS (version 9.4) software.

19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)

Statistical analysis of demographic data of 50 caucasian Subjects (25 males and 25 females), who were randomized and dosed, is shown in the table below:

**Table. Demography - descriptive statistics, by sex**

Sex		AGE [years]	HEIGHT [cm]	WEIGHT [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Male	N	25	25	25	25
	Mean	32.92	178.16	75.62	23.79
	SD	9.98	6.48	10.26	2.73
	Min	18.00	167.00	60.00	18.52
	Max	50.00	194.00	92.00	28.25
Female	N	25	25	25	25
	Mean	37.80	164.28	63.78	23.63
	SD	11.88	6.94	8.40	2.68
	Min	19.00	150.00	53.00	20.14
	Max	54.00	180.00	83.00	29.41

20. Results of efficiency

**Bioequivalence comparison:**  
The bioequivalence criteria with respect to plasma concentrations of thiocolchicoside active metabolite 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-β-D-Glucuronide, as per criteria set in the Study Protocol, have been

Statistic al analysis summar y	Pharmacokinetic parameters of 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-β-D-					
	Parameter	T (geom mean)	R (geom mean)	T/R [%]	90% C.I. [%]	WSV [%]
	AUC <sub>0-t(last)</sub> [ng*h/mL]	153.658	149.073	1.0304	0.9827-1.0805	14.0605
	C <sub>max</sub> [ng/mL]	66.147	64.406	1.0264	0.9651-1.0917	18.3391
	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/mL]	157.392	153.014	1.0283	0.9818-1.0769	13.6923

Glucuronide after a single 8 mg dose of thiocolchicoside  
T – test product (Thiocolchicoside Biofarm – tablets, 1 x 8 mg)  
R – reference product (Coltramyl - tablets, 2 x 4 mg)


met:



	<p>The comparative statistics performed for the secondary pharmacokinetic parameters: <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>AUC_{\%Extrap\_Obs}</math>, <math>MRT_{0-inf}</math>, and <math>T_{1/2}</math> for 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-<math>\beta</math>-D-Glucuronide did not show significant differences between the test and the reference products also <b>confirming the bioequivalence</b> of the two formulations.</p>
<p>21. Results of safety</p>	<p>The clinical part of the study was completed without deaths, SAEs and suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs). During the study a total number of 11 non-serious AEs were reported in nine Subjects.</p> <p>Four AEs were considered as possibly related to the study product and seven as not related. The intensity of these AEs was classified as mild in eight cases and as moderate in three cases. The test product caused seven Adverse Events and the reference product caused four AEs. There were three AEs possibly related to the test product and one to the reference product.</p>
<p>22. Conclusion (assessment)</p>	<p>Based on the statistical results for the active metabolite of parent drug (thiocolchicoside) 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-<math>\beta</math>-D-Glucuronide it can be concluded that the test product Thiocolchicoside Biofarm – tablets, 1 x 8 mg (Biofarm Sp. z o.o.) is <b>bioequivalent</b> with the reference product Coltramyl - tablets, 2 x 4 mg (Sanofi). The bioequivalence criteria with respect to plasma concentrations of thiocolchicoside active metabolite 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-<math>\beta</math>-D-Glucuronide, as per criteria set in the Study Protocol, have been met: the 90% confidence interval for 3-Demethyl Thiocolchicine 3-O-<math>\beta</math>-D-Glucuronide <math>AUC_{(0-t)}</math> and <math>C_{max}</math> T/R ratios are lying within the standard bioequivalence acceptance range of 80.00–125.00%. Such analysis was equivalent to two one-sided parametric t-tests according to Schuirmann.</p> <p>Based on the clinical results of the study, it was clearly demonstrated that the test formulation of thiocolchicoside was tolerated in the same way as the reference drug. The safety profiles of both formulations are similar and do not differ from information described in the Investigator’s Brochure.</p>

Applicant  
(Registration  
Certificate  
holder)

Algimantas Kuprys  
 (signature)  
 (surname, name, father’s name)



КОПІЯ ВІРНА

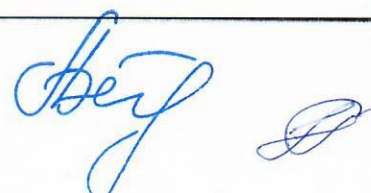


+ 6

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)	Тіонекс таблетки 8 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga")
3. Виробник	Біофарм Сп. з о.о. (Biofarm Sp. z o.o.), вул. Валбжиська, 13, 60-198 Познань, Польща (13, Walbrzyska Str., 60-198 Poznan, Poland)
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>гібридний лікарський засіб</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<b>2011-2763:</b> Рандомізоване, відкрите, двостороннє, перехресне дослідження біоеквівалентності для порівняння одноразової дози 8 мг тіоколхікозиду (Тіоколхікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг [Biofarm Sp. z o.o.] у порівнянні з Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг [Sanofi]) в умовах прийому натщесерце у здорових добровольців. Код дослідження: ТС/ВР/08/14 Номер EudraCT: 2015-002313-29 Код дослідження у Центральному реєстрі клінічних випробувань: UR.DBL.BLE.475.0396.2015
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності



7. Період проведення клінічного випробування	<p><u>Клінічна частина:</u> 16.11.2015-21.12.2015</p> <p>Дата звіту про клінічне дослідження (CSR): 29.02.2016</p> <p><u>Біоаналітична частина:</u> 11.01.2016-25.01.2016</p> <p>Дата біоаналітичного звіту: 29.01.2016</p> <p><u>Фармакокінетична та статистична частина:</u></p> <p>Дата статистичного звіту: 10.02.2016</p> <p>Дата фармакокінетичного звіту: 25.02.2016</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	50 (49 завершили дослідження)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основною метою</u> дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та дослідити біоеквівалентність тіоколікозиду досліджуваного препарату (Тіоколікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг, Biofarm Sp. z o.o.) у порівнянні з референтним препаратом (Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг, Sanofi), що містять однакову кількість (8 мг) активної речовини (тіоколікозид), після одноразового перорального введення натщесерце.</p> <p><u>Вторинною метою</u> дослідження було оцінити безпеку та переносимість обох досліджуваних препаратів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, відкрите (з маскуванням даних для співробітників лабораторії), рандомізоване двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з двома періодами в умовах прийому натщесерце з періодом вимивання не менше чотирнадцяти (14) днів між введенням досліджуваних препаратів у Період 1 та Період 2.
12. Основні критерії включення	<p>Усі суб'єкти повинні були відповідати таким критеріям:</p> <p>1. Суб'єктами виступали здорові пацієнти чоловічої чи жіночої статі. Здорові суб'єкти визначаються як особи, які не мають клінічно значущих захворювань згідно з їх анамнезом, фізичним оглядом, лабораторними дослідженнями та ЕКГ. Перевірка історії хвороби також включала перевірку даних щодо спеціальних запобіжних заходів щодо вживання наркотиків, що протипоказано характеристиками референтного препарату, а також анамнез діабету та ниркової недостатності.</p> <p>2. Чоловіки: Суб'єкти чоловічої статі, які готові використовувати прийнятний метод контрацепції від першого прийому до 90 днів</p>

	<p>після завершення дослідження (допускаються бар'єрні методи із сперміцидами та сексуальна абстиненція).</p> <p>3. Жінки: Суб'єкти жіночої статі можуть бути зараховані та брати участь у дослідженні, якщо вони:</p> <p>а. Нездатні до народження дітей (тобто фізіологічно не здатні завагітніти), включаючи жінок, які: перенесли гістеректомію або двосторонню оваріектомію, або двосторонню перев'язку маткових труб, або перебувають у стані постменопаузи (демонстрація повного припинення менструації протягом <math>\geq 12</math> місяців у день проходження скринінгу).</p> <p>б. Здатність до народження дітей і мають негативний результат тесту сечі на вагітність під час скринінгу та ввечері перед введенням першої дози і погоджуються використовувати один із наступних методів контрацепції: повне утримання від статевих контактів або подвійний бар'єрний метод (презерватив або оклюзійний ковпачок із сперміцидною піною) принаймні за 6 днів до введення досліджуваного препарату до завершення дослідження або використання внутрішньоматкового негормонального пристрою протягом принаймні протягом 4 тижнів до першого введення препарату до завершення дослідження. У цьому дослідженні заборонене використання гормональних контрацептивів або замісної гормональної терапії.</p> <p>4. Суб'єкт віком <math>\geq 18</math> та <math>\leq 55</math> років на момент скринінгу.</p> <p>5. ІМТ <math>\geq 18,5</math> - <math>\leq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup> (на момент скринінгу).</p> <p>6. Кавказька раса.</p> <p>7. Письмова інформована згода суб'єкта на участь у клінічному дослідженні до проведення скринінгових оцінок із зазначенням дати та підпису.</p> <p>8. Суб'єкт бажає утриматися від вживання заборонених наркотиків та алкоголю та дотримуватися інших обмежень, встановлених протоколом, під час участі у дослідженні.</p> <p>9. Суб'єкт здатний розуміти та виконувати вимоги протоколу та інструкції, і, ймовірно, завершить дослідження, як планувалося.</p> <p>10. Суб'єкт не палив принаймні 3 місяці до дня проходження скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тіоколхікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг Одноразова доза перорально. 1 таблетка містить 8 мг тіоколхікозиду.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг Одноразова доза перорально. 1 таблетка містить 4 мг тіоколхікозиду.</p>






15. Супутня терапія	дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Висновок про біоеквівалентність тестового препарату референтному препарату в умовах прийому натщесерце буде базуватися на результатах для логарифмічно трансформованих параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC(0-t)</math> 3-деметилтіококоліцину 3-О-бета-D-глюкуроніду (кінцеві точки первинного фармакокінетичного дослідження).</p> <p>Якщо 94,12%-вий довірчий інтервал для кількісного співвідношення мкг/мкр (геометричні значення для рецептур тестового та референтного препаратів) первинних фармакокінетичних параметрів: <math>C_{max}</math> та <math>AUC(0-t)</math> 3-деметилтіококоліцину 3-О-бета-D-глюкуроніду повністю включені в діапазон прийнятності 80,00-125,00%, тестова рецептура (Тіококолід Біофарм – таблетки) буде вважатися біоеквівалентною референтній (Колтраміл – таблетки).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Всі суб'єкти, які принаймні один раз брали участь у дослідженні, були частиною аналізу безпеки. Клінічну безпеку досліджуваного та референтного препарату після прийому одноразової дози здоровими суб'єктами оцінювали з урахуванням анамнезу, фізичного обстеження, життєво важливих показників (частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), температура тіла), електрокардіограма (ЕКГ) у 12-відведеннях, клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, аналіз сечі, серологія та тести сечі на вагітність – тільки для жінок) та моніторинг побічних явищ. Інформація про ПЯ була отримана шляхом медичних спостережень, аналізу лабораторних тестів та спонтанного звітування суб'єктів після введення препарату та записана дослідниками за допомогою СТСАЕ v. 4.03</p>
18. Статистичні методи	<p>Описову статистику розраховували для всіх суб'єктів фармакокінетичних параметрів, включаючи середнє арифметичне, середнє геометричне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, медіана, діапазон, мінімум (min) та максимум (max).</p> <p>На основі дисперсійного аналізу (ANOVA) з оцінкою факторів послідовності, суб'єкта в послідовності, періоду та лікування оцінювали біоеквівалентність як досліджуваного, так і референтного препаратів. Вирішальним критерієм були параметри <math>AUC(0-t)</math> та <math>C_{max}</math> для 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду, тоді як <math>AUC(0-∞)</math> та інші змінні розглядалися як вторинні фармакокінетичні параметри і становили допоміжні дані.</p> <p>Висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату та референтного препарату ґрунтувався на результатах для логарифмічно перетворених <math>C_{max}</math> та <math>AUC(0-t)</math> 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду (первинні кінцеві точки фармакокінетичного дослідження). Якщо 90%-ві довірчі інтервали для частки <math>μT/μR</math> (геометричні середні для складу досліджуваного та референтного препаратів) первинних фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та</p>

AUC<sub>(0-t)</sub> 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду були повністю включені в діапазон прийнятності 80,00-125,00%, досліджуваний склад (Тіококолікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг) розглядався як біоеквівалентний референтному (Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг). Всі розрахунки проводились за допомогою програмного забезпечення SAS (версія 9.4).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Статистичний аналіз демографічних даних 50 суб'єктів кавказького походження (25 чоловіків та 25 жінок), які були відібрані в рандомному порядку та дозовані, показаний у таблиці нижче:

**Таблиця. Демографія – описова статистика за статевим показником**

Стать		ВІК [роки]	Ріст [см]	Маса [кг]	ІМТ [кг/м <sup>2</sup> ]
Чол.	N	25	25	25	25
	Сер.	32,92	178,16	75,62	23,79
	СВ (SD)	9,98	6,48	10,26	2,73
	Мін.	18,00	167,00	60,00	18,52
	Макс.	50,00	194,00	92,00	28,25
Жін.	N	25	25	25	25
	Сер.	37,80	164,28	63,78	23,63
	СВ (SD)	11,88	6,94	8,40	2,68
	Мін.	19,00	150,00	53,00	20,14
	Макс.	54,00	180,00	83,00	29,41

20. Результати ефективності

**Порівняння біоеквівалентності:**

Критерії біоеквівалентності щодо плазмових концентрацій активного метаболіту тіококолікозиду 3-деметилтіококоліцин 3-О-β-D-глюкуроніду, згідно з критеріями, встановленими в Протоколі дослідження, були дотримані:

Підсумок статистичного аналізу	Фармакокінетичні параметри 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D- Глюкуронід					
	Параметр	Д (геом. сер.)	Р (геом. сер.)	Д/Р [%]	90% ДІ [%]	WSV [%]
	AUC <sub>0-t(last)</sub> [нг*год/мл]	153,658	149,073	1,0304	0,9827-1,0805	14,0605
	C <sub>max</sub> [нг/мл]	66,147	64,406	1,0264	0,9651-1,0917	18,3391
	AUC <sub>0-∞</sub> [нг*год/мл]	157,392	153,014	1,0283	0,9818-1,0769	13,6923

після одноразової дози 8 мг тіококолікозиду  
 Д – досліджуваний препарат (Тіококолікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг)  
 Р – референтний препарат (Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг)

Порівняльна статистика, проведена для вторинних фармакокінетичних параметрів: AUC<sub>(0-∞)</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>%Extrap\_Obs</sub>, MRT<sub>0-inf</sub> та T<sub>1/2</sub> для 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду не показала значущих відмінностей між досліджуваним та

	референтним препаратми, що також підтверджує біоеквівалентність двох препаратів.
21. Результати безпеки	Клінічну частину дослідження було завершено без летальних випадків, серйозних побічних явищ та підозр на несподівані серйозні побічні реакції (SUSAR). В ході дослідження всього було зареєстровано 11 несерйозних ПЯ у дев'яти суб'єктів. З них чотири ПЯ були ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, а сім – не пов'язані. Інтенсивність цих ПЯ класифікували як легкі у восьми випадках та як помірні – у трьох. Досліджуваний препарат викликав сім побічних явищ, а референтний – чотири. Три ПЯ були ймовірно викликані досліджуваним препаратом, а одне – з референтним.
22. Висновок (заключення)	На основі статистичних результатів щодо активного метаболіту вихідного препарату (тіоколхікозиду) 3-деметилтіоколхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Тіоколхікозид Біофарм – таблетки, 1 x 8 мг (Біофарм Сп. з о.о.) є біоеквівалентним референтному препарату Колтраміл – таблетки, 2 x 4 мг (Санофі). Критерії біоеквівалентності щодо концентрацій плазми активного метаболіту тіоколхікозиду 3-деметилтіоколхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду згідно з критеріями, встановленими в Протоколі дослідження, були дотримані: 90%-вий довірчий інтервал показників $AUC_{(0-t)}$ та $C_{max}$ Т 3-деметилтіоколхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду знаходяться в межах стандартного діапазону прийнятності біоеквівалентності 80,00–125,00%. Такий аналіз був еквівалентним двом одностороннім параметричним t-критеріям за Шуірманна.  На підставі клінічних результатів дослідження було чітко продемонстровано, що досліджуваний склад тіоколхікозиду переносився так само, як і референтний. Профілі безпеки обох складів подібні та не відрізняються від інформації, описаної в брошурі дослідника.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною