

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):	МІОТИЛ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Згідно 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3) для гібридних лікарських засобів надання результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань не є необхідними
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-----
2) вторинна фармакодинаміка	-----
3) фармакологія безпеки	-----
4) фармакодинамічні взаємодії	-----
3. Фармакокінетика:	

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-----
2) всмоктування	-----
3) розподіл	-----
4) метаболізм	-----
5) виведення	-----
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-----
7) інші фармакокінетичні дослідження	-----
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-----
2) токсичність у разі повторних введень	-----
3) генотоксичність: in vitro	-----
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-----
4) канцерогенність:	-----
довгострокові дослідження	-----
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-----
додаткові дослідження	-----
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-----
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-----
ембріотоксичність	-----

пренатальна і постнатальна токсичність	-----
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-----
6) місцева переносимість	-----
7) додаткові дослідження токсичності:	-----
антигенність (утворення антитіл)	-----
імунотоксичність	-----
дослідження механізмів дії	-----
лікарська залежність	-----
токсичність метаболітів	-----
токсичність домішок	-----
інше	-----
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-----

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Директор ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРМБЕРГ»

Аладішева Л.В.
(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)	МІОТИЛ
2. Заявник	ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ФАРМБЕРГ", Україна 61024, м. Харків, Київський район, вулиця Гуданова, будинок 18, Україна
3. Виробник	Виробництво за повним циклом окрім мікробіологічного контролю Біофарм Сп. з о.о. вул. Валбжиска 13, Познань, 60-198, Польща Мікробіологічний контроль Фітофарм Клека С.А Клека 1, Нове Місто над Варта, 63-040 Мікробіологічний контроль Позлаб Сп. з о.о. вул. Кобалтова 6, Злотнікі, Сухі Лас, вайкополске, 62-002
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	Рандомізоване, відкрите, двофакторне, перехресне дослідження біоеквівалентності, у якому порівнювалася разова доза 8 мг тіоколікозиду (Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг [Біофарм Сп. з о.о] у

клінічного випробування	порівнянні з Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг [САНОФІ ЕВЕНТІС ФРЕНС]) натще серед здорових добровольців. Код дослідження: ТС/ВР/08/14 Номер EudraCT: 2015-002313-29 Код дослідження в Центральному реєстрі клінічних досліджень: UR.DBL.BLE.475.0396.2015
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна частина: 16.11.2015-21.12.2015 Дата CSR: 29.02.2016 Біоаналітична частина: 11.01.2016-25.01.2016 Дата Біоаналітичного звіту: 29.01.2016 Фармакокінетична і статистична частина: Дата статистичного звіту: 10.02.2016 Дата фармакокінетического звіту: 25.02.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 фактична: 49 закінчили
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна мета</u> дослідження полягала в оцінці фармакокінетичних властивостей та вивченні біоеквівалентності тіоколікозиду в досліджуваному лікарському засобі (Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг [Біофарм Сп. з о.о]) у порівнянні з Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг [САНОФІ ЕВЕНТІС ФРЕНС]), що містить таку саму кількість (8 мг) діючої речовини (тіоколікозид), після однократного перорального прийому натще. <u>Вторинна ціль</u> дослідження полягала в оцінці безпечності та переносимості обох досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилося як одноцентрове, відкрите (з маскуванням даних для співробітників лабораторії), рандомізоване, двофакторне, перехресне дослідження у двох періодах біоеквівалентності одноразової дози натще з періодом вимивання не менше чотирнадцяти (14) днів між введенням досліджуваних препаратів у період 1 та період 2.
12. Основні критерії включення	Усі пацієнти повинні були відповідати наступним критеріям: 1. Пацієнт — здоровий чоловік або жінка. Здорові пацієнти — це особи, які не мають клінічно значущих станів або захворювань, що визначається їх історією хвороби, медичним обстеженням, лабораторними аналізами та ЕКГ. До перевірки історії хвороби також входила перевірка даних про спеціальні запобіжні заходи при використанні досліджуваного препарату, оскільки це протипоказано

	<p>характеристиками препарату порівняння, а також наявністю діабету та ниркової недостатності в анамнезі.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Якщо чоловіки: пацієнти чоловічої статі, які готові використовувати прийнятний метод контрацепції з моменту першого прийому і протягом 90 днів після завершення дослідження (дозволені бар'єрні методи зі сперміцидом та статеве утримання). 3. Якщо жінки: пацієнти жіночої статі мають право брати участь в дослідженні, якщо вони: <ol style="list-style-type: none"> a. не здатні народити дитину (тобто фізіологічно нездатні завагітніти), зокрема жінки, які: перенесли гістеректомію, двосторонню оварієктомію, двобічну перев'язку маткових труб або перебувають в постменопаузальному періоді (повне припинення менструацій протягом ≥ 12 місяців на момент скринінгу); b. здатні народити дитину, але мають негативний результат аналізу сечі на вагітність на момент скринінгу та ввечері перед введенням першої дози, а також згодні використовувати один з наступних методів контрацепції: повне утримання від статевих контактів або подвійний бар'єрний метод контрацепції (презерватив або оклюзивний ковпачок, який використовується зі сперміцидною піною) принаймні за 6 днів до введення досліджуваного препарату і до завершення дослідження або використання внутрішньоматкового негормонального протизаплідного засобу протягом принаймні 4 тижнів до першого введення досліджуваного препарату і до завершення дослідження. У цьому дослідженні не дозволені гормональні контрацептиви або замісна гормональна терапія. 4. Вік пацієнтів на момент скринінгу — від ≥ 18 до ≤ 55 років. 5. ІМТ — від $\geq 18,5$ до $\leq 30,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (на момент скринінгу). 6. Європеоїдна раса. 7. Підписана й датована письмова інформована згода пацієнта на участь в клінічному дослідженні до скринінгових обстежень. 8. Пацієнт готовий утримуватися від вживання заборонених лікарських засобів та алкоголю, а також дотримуватися інших обмежень, встановлених протоколом, під час участі в дослідженні. 9. Пацієнт здатний зрозуміти й дотримуватися вимог протоколу й інструкції та, ймовірно, завершить дослідження відповідно до плану. <p>Пацієнт не палить і не вживає тютюн принаймні впродовж 3 місяців до моменту скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг (Біофарм Сп. з о.о.)</p> <p>Разова пероральна доза.</p> <p>Одна таблетка містить 8 мг тіоколікозиду.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг (САНОФІ ЕВЕНТІС ФРЕНС)/ <i>Thiocolchicoside</i></p> <p>Разова пероральна доза.</p> <p>Одна таблетка містить 4 мг тіоколікозиду.</p>

15. Супутня терапія	жодної
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основні параметри: C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ для 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду. Ці основні фармакокінетичні (ФК) параметри 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду використовували для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Розглянуто 90% довірчий інтервал для співвідношення μ_T/μ_R (геометричні середні для досліджуваного препарату та препарату порівняння) первинних фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Додаткові параметри: $AUC_{(0-\infty)}$, T_{max}, K_{el}, $AUC \%_{Extrap_Obs}$ та $T_{1/2}$ для 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду.</p> <p>Додаткові ФК параметри оцінювалися для характеристики фармакокінетичного профілю досліджуваного препарату та препарату порівняння; вони не використовувалися для оцінки біоеквівалентності.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Усі пацієнти, які брали участь в дослідженні принаймні один раз, були частиною аналізу безпеки. Клінічна безпека досліджуваного препарату та препарату порівняння після введення одноразової дози здоровим пацієнтам оцінювалася з урахуванням історії хвороби, медичного обстеження, основних фізіологічних показників (частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ), температура тіла), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, клініко-лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, серологічний аналіз і аналізи сечі на вагітність — лише для жінок), а також моніторингу побічних явищ (ПЯ). Інформація про ПЯ була отримана шляхом медичних спостережень, лабораторних аналізів та самостійних повідомлень пацієнтів після введення препарату і записана дослідниками з використанням СТСАЕ v. 4.03.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика була виконана для всіх фармакокінетичних параметрів пацієнтів, зокрема середнє арифметичне, середнє геометричне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, медіана, діапазон, мінімум (мін) та максимум (макс).</p> <p>Висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату та препарату порівняння було засновано на результатах логарифмічного перетвореного значення C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду (кінцеві точки первинного фармакокінетичного дослідження). Якщо 90 % довірчі інтервали для частки μ_T/μ_R (геометричні середні для досліджуваного препарату та препарату порівняння) первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ для 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду були повністю включені в прийнятний діапазон 80,00–125,00 %, то досліджуваний препарат (Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг (Біофарм Сп. з о.о.) вважався біоеквівалентом препарату порівняння (Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг (САНОФІ ЕВЕНТІС ФРЕНС)). Усі розрахунки проводилися з використанням програмного забезпечення SAS (версія 9.4).</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Статистичний аналіз демографічних даних 50 пацієнтів європеїдної раси (25 чоловіків і 25 жінок), які були рандомізовані та отримували препарат, показаний в таблиці нижче:</p> <p>Таблиця. Демографічні дані — описова статистика, за статтю</p> <table border="1" data-bbox="555 331 1358 891"> <thead> <tr> <th>Стать</th> <th></th> <th>ВІК [років]</th> <th>ЗРІСТ [см]</th> <th>ВАГА [кг]</th> <th>Індекс Маса Тіла (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Чоловіки</td> <td>n</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>32,92</td> <td>178,16</td> <td>75,62</td> <td>23,79</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>9,98</td> <td>6,48</td> <td>10,26</td> <td>2,73</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>18,00</td> <td>167,00</td> <td>60,00</td> <td>18,52</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>50,00</td> <td>194,00</td> <td>92,00</td> <td>28,25</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Жінки</td> <td>n</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>37,80</td> <td>164,28</td> <td>63,78</td> <td>23,63</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>11,88</td> <td>6,94</td> <td>8,40</td> <td>2,68</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>19,00</td> <td>150,00</td> <td>53,00</td> <td>20,14</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>54,00</td> <td>180,00</td> <td>83,00</td> <td>29,41</td> </tr> </tbody> </table>	Стать		ВІК [років]	ЗРІСТ [см]	ВАГА [кг]	Індекс Маса Тіла (кг/м ²)	Чоловіки	n	25	25	25	25	Середнє значення	32,92	178,16	75,62	23,79	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	Жінки	n	25	25	25	25	Середнє значення	37,80	164,28	63,78	23,63	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
Стать		ВІК [років]	ЗРІСТ [см]	ВАГА [кг]	Індекс Маса Тіла (кг/м ²)																																																						
Чоловіки	n	25	25	25	25																																																						
	Середнє значення	32,92	178,16	75,62	23,79																																																						
	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																																																						
Жінки	n	25	25	25	25																																																						
	Середнє значення	37,80	164,28	63,78	23,63																																																						
	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																																																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Порівняння біоеквівалентності: Критерії біоеквівалентності щодо концентрацій активного метаболіту тіоколікозиду 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду в плазмі крові відповідно до критеріїв, встановлених в протоколі дослідження, були виконані:</p> <table border="1" data-bbox="480 1070 1362 1693"> <thead> <tr> <th rowspan="5">Резюме статистичного аналізу</th> <th colspan="5">Фармакокінетичні параметри 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду після одноразового прийому 8 мг тіоколікозиду</th> </tr> <tr> <th>Параметр</th> <th>T (середн. геометричне)</th> <th>R (середн. геометричне)</th> <th>T/R [%]</th> <th>90 % C.I. [%]</th> <th>WSV [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t(остаток)} [нг*годину/мл]</td> <td>153,658</td> <td>149,073</td> <td>1,0304</td> <td>0,9827-1,0805</td> <td>14,0605</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [нг/мл]</td> <td>66,147</td> <td>64,406</td> <td>1,0264</td> <td>0,9651-1,0917</td> <td>18,3391</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [нг*годину/мл]</td> <td>157,392</td> <td>153,014</td> <td>1,0283</td> <td>0,9818-1,0769</td> <td>13,6923</td> </tr> </tbody> </table> <p>T — досліджуваний препарат (Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг) R — препарат порівняння (Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг)</p> <p>Порівняльна статистика проведена для вторинних фармакокінетичних параметрів: AUC_(0-∞), T_{max}, AUC_%_{Extrap_Obs}, MRT_{0-inf} та T_{1/2} для 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду не показали значущої різниці між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння, що також підтверджує біоеквівалентність двох складів.</p>	Резюме статистичного аналізу	Фармакокінетичні параметри 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду після одноразового прийому 8 мг тіоколікозиду					Параметр	T (середн. геометричне)	R (середн. геометричне)	T/R [%]	90 % C.I. [%]	WSV [%]	AUC _{0-t(остаток)} [нг*годину/мл]	153,658	149,073	1,0304	0,9827-1,0805	14,0605	C _{max} [нг/мл]	66,147	64,406	1,0264	0,9651-1,0917	18,3391	AUC _{0-∞} [нг*годину/мл]	157,392	153,014	1,0283	0,9818-1,0769	13,6923																												
Резюме статистичного аналізу	Фармакокінетичні параметри 3-диметил тіоколіцину 3-О-β-D-глюкуроніду після одноразового прийому 8 мг тіоколікозиду																																																										
	Параметр		T (середн. геометричне)	R (середн. геометричне)	T/R [%]	90 % C.I. [%]	WSV [%]																																																				
	AUC _{0-t(остаток)} [нг*годину/мл]		153,658	149,073	1,0304	0,9827-1,0805	14,0605																																																				
	C _{max} [нг/мл]		66,147	64,406	1,0264	0,9651-1,0917	18,3391																																																				
	AUC _{0-∞} [нг*годину/мл]	157,392	153,014	1,0283	0,9818-1,0769	13,6923																																																					

21. Результати безпеки	<p>Клінічна частина дослідження була завершена без смертельних випадків, СПЯ (серйозних побічних явищ) та підозрюваних непередбачуваних серйозних небажаних реакцій (SUSAR). В ході дослідження у дев'яти пацієнтів було зареєстровано 11 несерйозних ПЯ.</p> <p>Чотири ПЯ вважалися як ПЯ, які можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, а сім ПЯ — як не пов'язані. Інтенсивність цих ПЯ була класифікована як легка в восьми випадках і як помірна в трьох випадках. Досліджуваний препарат викликав сім побічних явищ, а препарат порівняння — чотири побічних явища. Зареєстровано три ПЯ, які можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, і одне ПЯ з препаратом порівняння.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На підставі статистичних результатів для активного метаболіту незміненої субстанції препарату (тіоколікозиду) 3-диметил тіоколіхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб Тіоколіс, таблетки, 1 x 8 мг (Біофарм Сп. з о.о.є біоеквівалентом препарату порівняння Колтраміл, таблетки, 2 x 4 мг (САНОФІ ЕВЕНТІС ФРЕНС). Критерії біоеквівалентності щодо концентрацій активного метаболіту тіоколікозиду 3-диметил тіоколіхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду в плазмі крові відповідно до критеріїв, встановлених в протоколі дослідження, були виконані: 90 % довірчий інтервал для співвідношень $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} T/R 3-диметил тіоколіхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду знаходяться в межах стандартного прийнятного діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %. Такий аналіз був еквівалентний двом одностороннім параметричним критеріям Шуірманна.</p> <p>На підставі клінічних результатів дослідження було чітко продемонстровано, що досліджуваний препарат тіоколікозид переносився так само як і препарат порівняння. Профілі безпеки обох складів аналогічні та не відрізняються від інформації, наданої в Брошурі дослідника.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Директор ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ФАРМБЕРГ" Аладішева Л.В.
(П. І. Б.)