

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):	Тіококолікозиду таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний препарат				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	√	<u>ні</u>	<p>Якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Цей лікарський засіб, призначений для реєстрації в Україні, є генеричною версією препарату МускоРіл (тіококолікозиду таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг). Отже, доклінічних досліджень цього препарату не проводили.</p>
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Тіококолікозид є синтетичним похідним колхікозиду, глюкозиду природнього походження, що міститься у тропічній рослині <i>Colchicum autumnale</i>. Тіококолікозид демонструє селективну афінність до рецепторів g-аміномасляної кислоти (GABA) і впливає на скорочення м'язів шляхом антагонізації GABA_A-рецепторів, діючи як потужний міорелаксант із протизапальним і аналгетичним ефектом. З такою самою ефективністю тіококолікозид інгібує і гліцинові рецептори, і з набагато меншою активністю – нікотинацетилхолінові рецептори.</p> <p>Механізм дії тіококолікозиду включає модуляцію хемокінів, продукцію простагландинів, а також інгібування нейтрофілів і молекулярної адгезії ендотеліальних клітин, що дозволяє сполучити впливати на ініціацію та ампліфікацію запалення суглобів.</p> <p>З іншого боку, існують фармакологічні свідчення конвульсивної дії тіококолікозиду на тварин і людей за певних умов.</p> <p>Оскільки тіококолікозид є міорелаксантом, його призначають для лікування ортопедичних, травматичних і ревматологічних розладів. Наразі він показаний для супутньої терапії хворобливих м'язових скорочень при гострій спінальній патології у дорослих і підлітків.</p> <p>Тіококолікозид ефективно впливає на скорочення центрального походження і рефлекторного типу, як ревматичні, так і травматичні, спастичний біль при геміпарезі, хворобі Паркінсона і нейродислектичному синдромі, гострий і хронічний біль при захворюваннях хребта, цервіко-брахіальній невралгії, кривошії, а також травматичний і післяопераційний біль.</p> <p>Вплив тіококолікозиду на спазм судин головного мозку досліджували у моделі кролів з субарахноїдальною кровотечею. Інтраперитонеальне введення тіококолікозиду значно зменшувало</p>				

	<p>інтенсивність спазму судин головного мозку кролів. Дослідники визнали тіококолікозид ефективним засобом для збільшення площі просвіту судин і зменшення товщини стінок базиллярної артерії. На молекулярному рівні механізм дії тіококолікозиду вивчали <i>in vitro</i> на прикладі впливу на функції різних рекомбінантних нейротрансмітерних рецепторів, експресованих ооцитами африканської шпорцевої жаби. Тіококолікозид інгібував зв'язування GABA-рецепторів у мембранах кори головного мозку щурів. Він також інгібував функцію рекомбінантних гліцинових рецепторів людини, чутливих до стрихніну, з активністю (медіанною інгібіторною концентрацією 47 мкМ), нижчою за видиме значення активності рекомбінантних GABA(A) рецепторів. Тіококолікозид інгібував і функцію нікотинацетилхолінових рецепторів людини, що містили альфа-4 та бета-2 субодиниці, проте відзначений ефект був лише частковим і проявлявся при нанесенні високих концентрацій. Необхідно відзначити, що тіококолікозид не впливав на функцію 5-НТ(3A)-серотонінових рецепторів. Дослідники вважають, що епілептогенна активність тіококолікозиду може бути зумовлена функцією інгібіторних рецепторів центральної нервової системи, особливо GABA(A)-рецепторів.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Враховуючи той факт, що активація фактору транскрипції NF-κB відіграє основну роль у розвитку запалення й пухлин, багато авторів вважають, що інгібування NF-κB і протиракова активність тіококолікозиду зумовлена саме модуляцією протеїнів, регульованих NF-κB. У ході одного дослідження <i>in vitro</i> тіококолікозид інгібував проліферацію клітин лейкемії, мієломи та сквамозноклітинної карциноми молочних залоз, кишечника і нирок. Він також пригнічував утворення колоній пухлинних клітин. Тіококолікозид індукував апоптоз, про що свідчило полімеразне розщеплення каспази-3 і полі (АДФ-рибози). Він також пригнічував експресію маркерів виживаності клітин [у тому числі протеїнів Bcl-2, X-зв'язаного інгібітора апоптозу (XIAP), MCL-1, bcl-xL, cIAP-1, cIAP-2 і cFLIP]. У ході іншого дослідження <i>in vitro</i> тіококолікозид блокував біомаркери проліферації клітин на кшталт c-MYC і біомаркери фосфорилування фосфоінозитид-3-кінази і глікоген-синтази-кінази 3β. Оскільки NF-κB регулює більшість генних маркерів виживаності клітин і проліферації, дослідники оцінювали вплив тіококолікозиду на фактор транскрипції і довели, що тіококолікозид інгібував активацію NF-κB, деградацію інгібіторного κBa (IκBa), убихітиниловання IκBa і фосфорилування, а також зупиняв активацію IκBa-кінази і пригнічував ядерну транслокацію p65. Цей вплив тіококолікозиду на шлях NF-κB спричиняв інгібування репортерної активності NF-κB і промоутерної активності циклооксигенази-2. За результатами цього дослідження протиракова активність тіококолікозиду зумовлена інгібуванням генних маркерів, що регулюються NF-κB і NF-κB.</p> <p>Автори іншого дослідження <i>in vitro</i> оцінювали вплив тіококолікозиду на RANKL-індукований сигнал NF-κB і остеокластогенез, індукований раковими клітинами. Для цього автори використовували клітини макрофагів мишей RAW 264.7, що є добре вивченою моделлю для дослідження остеокластогенезу. Тіококолікозид пригнічував остеокластогенез, індукований RANKL, а також клітинами раку молочної залози і множинної мієломи.</p>

	<p>Ступінь інгібування NF-κB відповідала цьому впливу, оскільки колхікозид інгібував активацію NF-κB, індуковану RANKL, та активацію ІκВ-кінази (ІКК), а також пригнічував фосфорилування і деградацію інгібітора NF-κBα (ІκBα). Окрім цього, інгібітор ІκBα-кінази-γ чи основний модулятор NF-κB, що є регуляторним компонентом ІКК-комплексу, потребував NF-κB сигналу для остеокластогенезу, індукованого RANKL. Отримані у ході цього дослідження дані свідчили про значне пригнічення остеокластогенезу, індукованого RANKL і раковими клітинами, у присутності тіоколікозиду.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Існують два типи інгібіторних рецепторів, які за певних умов, можуть зумовлювати прояви конвульсивної активності тіоколікозиду. Автори одного дослідження <i>in vitro</i> вивчали залежне від концентрації інгібування фазних і тонічних потоків, опосередкованих GABAAR, у клітинах Пуркінє і зерноподібних нейронах, відповідно, отриманих з парасагітальних зрізів мозжечка дорослих самців мишей, під впливом тіоколікозиду. За результатами цього дослідження, тіоколікозид не посилював потоків, опосередкованих GABABR, у гіпокампальних зрізах щурів, що свідчило про незалучення GABABR до механізму міорелаксанта дії тіоколікозиду.</p> <p>Інтраперитонеальне введення тіоколікозиду щурам у ході іншого дослідження <i>in vivo</i> у формі монотерапії чи у комбінації з негативними модуляторами GABA-ергічної трансмісії спричиняло конвульсивний і проконвульсивний вплив. Згідно даних цього дослідження епілептогенний вплив сполуки свідчив про значний конкурентний антагоністичний вплив тіоколікозиду на функцію GABAAR-рецепторів.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Досліджень фармакодинамічної взаємодії не проводили. Автори досліджень фізико-хімічної сумісності не відзначали жодного впливу тіоколікозиду на інші лікарські засоби при їх одночасному введенні.</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Після перорального введення у плазмі всіх видів виявили лише два метаболіти тіоколікозиду: фармакологічно активний метаболіт SL18.0740 і неактивний метаболіт SL59.0955. Максимальні концентрації обох метаболітів у плазмі досягалися приблизно через 1 годину після введення тіоколікозиду. Біодоступність тіоколікозиду після перорального введення була низькою у порівнянні з біодоступністю після внутрішньом'язового введення, що свідчить про його пресистемний метаболізм.</p> <p>Автори одного дослідження <i>in vitro</i> вивчали проникність тіоколікозиду крізь слизову оболонку щик свиней і людини. Результати цього дослідження довели, що тіоколікозид досить добре проникає через слизову оболонку, що дозволяє застосовувати його у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині. Автори іншого дослідження <i>in vitro</i> вивчали проникність тіоколікозиду через шкіру вух кролів і людини у присутності різних транспортерів. Отримані результати свідчили про дуже добру проникність тіоколікозиду у присутності луарилової кислоти. При</p>

	<p>застосуванні епідермісу людини у якості бар'єру параметри проникності були дещо нижчими, хоча й незначно відрізнялися від величин, отриманих для шкіри вух кролів. Незважаючи на гідрофобну природу тіоколхікозиду, опір шкіри людини нормальної товщини його транспорту не обмежувався роговим шаром. Іонофорез покращував потік тіоколхікозиду у порівнянні з пасивним контролем, тобто проникність тіоколхікозиду можна було покращити за допомогою хімічних чи фізичних засобів.</p>
3) розподіл	<p>Тіоколхікозид зв'язується виключно з GABA-рецепторами. З моменту початку антагоністичної дії тіоколхікозиду щодо GABA-рецепторів його міорелаксантий ефект відзначали на супраспінальному рівні, хоча регуляторний механізм цього гліцинергічного шляху і не встановлений. Характеристики взаємодії GABA-рецепторів, відзначені у всіх видів, якісно і кількісно розподіляються між тіоколхікозидом та його глюкуронізованим похідним, основним метаболітом у кровотоці. Різні прогностичні моделі розподілу тіоколхікозиду та його основного метаболіту досліджували <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> у щурів і кролів. Відсутність міорелаксантийної дії тіоколхікозиду у щурів з ослабленим хребтом свідчила про переважну супраспінальну дію, тоді як електроенцеалографічні дослідження у гризунів демонстрували відсутність седативного ефекту тіоколхікозиду та його основного метаболіту.</p> <p>Активність тіоколхікозиду на ділянках зв'язування, чутливих до стрихніну, оцінювали <i>in vitro</i> у моделях головного і спінального мозку щурів. Тіоколхікозид витісняв зв'язування [3H]стрихніну з афінністю, подібною до афінності немаркованого гліцину, і демонстрував значення коефіцієнта Хілла і параметра пропорціональності (P), менші за одиницю. Активність тіоколхікозиду на ділянках зв'язування [3H]-стрихніну підтвердили автори й інших авторадіографічних досліджень у щурів. Отримані ними результати свідчать, що тіоколхікозид поводиться як алостерична сполука, що може зумовлювати механізм його міорелаксантийної дії.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм тіоколхікозиду кількісно подібний у всіх видів, у тому числі й людей. Після перорального введення тіоколхікозид утворює аглікон 3-<i>b</i>-деметилтіоколхіцину SL59.0955. Цей етап відбувається переважно у кишечнику, що може пояснити відсутність незміненого тіоколхікозиду у кровотоці після його перорального введення. Метаболіт SL59.0955 піддається глюкуронізації з утворенням сполуки SL18.0740, що демонструє фармакологічну активність, еквіпотенціальну активності тіоколхікозиду. Надалі SL59.0955 піддається деметилюванню з утворенням дідеметилтіоколхіцину. Метаболізм тіоколхікозиду <i>in vivo</i> був приблизно подібним у всіх піддослідних видів, при цьому тіоколхікозид був основним компонентом у плазмі. Після перорального введення дослідники відзначали лише два метаболіти тіоколхікозиду: фармакологічно активний метаболіт SL18.0740 і неактивний метаболіт SL59.0955.</p>

5) виведення	Виведення тіокопхікозиду у всіх досліджуваних видів було приблизно подібним. Після перорального введення щурам, мишам і собакам мічений тіокопхікозид виводився переважно з калом, тоді як виведення з сечею у всіх видів дорівнювало приблизно 20 %. Метаболіти SL18.0740 і SL59.0955 виявили у сечі та калі всіх тварин, а дідеметилтіокопхіцин – лише у їхньому калі.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Досліджень фармакокінетичної взаємодії не проводили. Автори досліджень фізико-хімічної сумісності не відзначали жодного впливу тіокопхікозиду на інші лікарські засоби при їх одночасному введенні.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Профіль токсичності тіокопхікозиду вивчали <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> . Автори одного дослідження одноразового перорального введення <i>in vivo</i> у самців щурів породи Вістар відзначали конвульсивні властивості тіокопхікозиду і характеризували картину цих нападів. При введенні тіокопхікозиду безпосередньо у кору головного мозку щурів у дозі 2 мкг/мкл він спричиняв епілептичні напади у 100 % тварин. Після парентерального введення у дозі 6 мг/кг тваринам з мінімальними ураженнями головного мозку картина епілептичних проявів характеризувалася вторинною генералізацією, а також клонічними чи клоно-тонічними нападами, що розвивалися у 100 % тварин. Після парентерального введення інтактним щурам у дозах до 12 мг/кг жодна з тварин не демонструвала електрографічних чи поведінкових ознак нападів. Дослідники відзначали, що потужна конвульсивна дія тіокопхікозиду у щурів може бути зумовлена антагоністичною взаємодією сполуки з кортикальним підтипом GABA(A)-рецепторів.
2) токсичність у разі повторних введень	Як правило, тіокопхікозид добре переносився щурами і собаками після перорального введення впродовж максимум 6 місяців у дозах до 2 мг/кг/добу для щурів і до 2,5 мг/кг/добу для собак. Пероральне введення високих доз тіокопхікозиду спричиняло блювання у собак, діарею у щурів і конвульсії у гризунів і негризунів. Після повторного введення у деяких випадках тіокопхікозид спричиняв шлунково-кишкові розлади (ентерит, блювання). Окрім вищезазначеного впливу, автори іншого дослідження оцінювали гепатотоксичний потенціал тіокопхікозиду у собак. Він збільшував сироваткові рівні АЛТ і АСТ після перорального введення. Через два тижні після припинення введення рівні печінкових ферментів поверталися до нормальних значень. Отже, тіокопхікозид можна вважати препаратом, що здатний спричинити явища гепатотоксичності.

<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Тіоколхікозид не спричиняв генетичних мутацій бактерій (у ході тесту Еймса), а також хромосомних уражень <i>in vitro</i> (у ході визначення хромосомних аберацій лімфоцитів людини) чи <i>in vivo</i> (у ході мікроядерного вивчення кісткового мозку мишей після парентерального введення). Основний глюкурокон'югований метаболіт тіоколхікозиду SL18.0740 не спричиняв генних мутацій бактерій (у ході тесту Еймса), проте спричиняв хромосомні ураження <i>in vitro</i> (у ході визначення мікроядерного дослідження лімфоцитів людини) та <i>in vivo</i> (у ході мікроядерного вивчення кісткового мозку мишей після перорального введення). Ці мікроядерні ураження були зумовлені переважно втратою хромосом (позитивних мікроядер центрмерів після фарбування методом FISH), що свідчило про аневгенічні властивості метаболіту SL18.0740. Аневгенічний вплив SL18.0740 <i>in vitro</i> відзначали після нанесення тіоколхікозиду у концентраціях, що значно перевищували (принаймні у 10 разів) значення AUC плазмових концентрацій <i>in vivo</i>, відзначених у людини після прийому терапевтичних доз.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>За результатами кількох досліджень <i>in vivo</i> тіоколхікозид спричиняв хромосомну анеуплоїдію і безпліддя у самців щурів і собак. Існують експериментальні свідчення метаболізації тіоколхікозиду з утворенням сполуки SL59.0955, що здатна порушувати процес ділення клітин і спричиняти анеуплоїдію (аномальне число чи розташування хромосом). Метаболіт SL59.0955 був здатний спричиняти анеуплоїдію вже на рівнях, незначно вищих за концентрації, відзначені у людини після перорального прийому рекомендованих доз. Отже він є потужним фактором ризику для плоду, фертильності чоловіків і (теоретично) розвитку раку.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Канцерогенний потенціал тіоколхікозиду не оцінювали.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Не застосовно.</p>

<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Репродуктивну і розвиткову токсичність тіококолікозиду оцінювали у щурів і кролів. Вплив на ембріональний розвиток оцінювали <i>in vivo</i> у щурів і кролів. Вплив на фертильність, репродуктивну здатність і постнатальний розвиток, а також на токсичність у самців оцінювали <i>in vivo</i> у щурів. Співвідношення концентрацій у ході всіх репродуктивних і розвиткових досліджень були достатніми для визначення клінічної релевантності отриманих результатів. Перетин тіококолікозидом і його метаболітом плацентарного бар'єру вивчали у вагітних самок щурів, яким вводили ¹⁴C-мічений тіококолікозид. Потенційне виділення тіококолікозиду та його метаболіту у материнське молоко вивчали у щурів на 8-10-й день лактації. Співвідношення концентрацій у молоці і плазмі дорівнювало 1,12 (з урахуванням значення AUC₀₋₇₂). Виділення тіококолікозиду у молоко вивчали у ході одного дослідження пре- і постнатального розвитку, за результатами якого співвідношення концентрацій у молоці та плазмі на 7-й день лактації дорівнювало 2,1-2,3.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Автори досліджень фертильності у щурів не відзначали явних порушень після введення доз до 12 мг/кг/добу, тобто таких, що не спричиняли клінічного впливу. Проте тіококолікозид і його метаболіт у різних концентраціях демонстрували аневгенічну активність і були визнані факторами ризику розвитку порушень фертильності у людини.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Агліконовий метаболіт (3-деметилтіококоліколіхцін SL59.0955), що утворюється переважно після перорального введення, спричиняв хромосомні ушкодження тканин щурів <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, переважно за рахунок втрати хромосом, що свідчило про аневгенічні властивості цієї сполуки. Аневгенічний вплив метаболіту SL59.0955 відзначали у концентраціях, близьких до концентрацій, відзначених у плазмі крові людини після перорального прийому рекомендованих доз по 8 мг двічі на добу. Такий аневгенічний вплив на ділення клітин теоретично може спричиняти утворення анеуплоїдних клітин зі зміненим числом хромосом чи втратою гетерозиготності, що є визнаним фактором розвитку тератогенності, ембріотоксичності, спонтанного викидня, порушень фертильності у самців при ураженні стовбурових клітин і розвитку раку при ураженні соматичних клітин. Вплив агліконового метаболіту (3-деметилтіококоліхціну SL59.0955) після внутрішньомязового введення поки що не оцінювали, тому його утворення не можна виключати. Після перорального введення щурам доз тіококолікозиду по 12 мг/кг/добу дослідники відзначали розвиток дефектів, пов'язаних з фетотоксичністю (у тому числі затримку росту тварин, смерть зародків, порушення розподілу плодів за статтю). Безпечна доза для щурів дорівнювала 3 мг/кг/добу. У кролів тіококолікозид спричиняв смерть самок, починаючи з дози 24 мг/кг/добу. Окрім цього, дослідники відзначали незначні скелетні аномалії розвитку плодів (такі як додаткові ребра, затримку окостеніння, тощо) у кролів.</p>

пренатальна і постнатальна токсичність	Автори одного дослідження пре- і постнатального розвитку у щурів виявили чіткі свідчення токсичності після введення доз 8 мг/кг/добу, при цьому виживаність посліду знижувалася на 10-й день після народження. Маса тіла посліду зменшувалася і після припинення годування груддю. Проте дослідники не відзначали пов'язаного з терапією впливу на розвиток посліду, зпарювання чи репродуктивні параметри.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовно.
б) місцева переносимість	Автори одного дослідження <i>in vivo</i> оцінювали потенційну здатність тіококолікозиду спричиняти сенсibiliзацію шкіри та очей кролів і мишей. За результатами цього дослідження тіококолікозид не спричиняв місцевої чутливості.
7) додаткові дослідження токсичності:	Фототоксичність тіококолікозиду і його метаболіту 2-диметилтіокси-2-глюкозидокситіококоліцину вивчали <i>in vitro</i> . Доведено, що тіококолікозид спричиняє відновлення нітросинього тетразолію внаслідок розвитку фоточутливості за механізмом прямого перенесення електронів. Окрім цього, тіококолікозид спричиняє пероксидацію лінолевої кислоти, визначену за допомогою УФ-оцінки дієнових гідропероксидів. Дослідження мононуклеарних клітин периферичної крові (лімфоцитів) демонстрували незначний фототоксичний вплив тіококолікозиду. Водночас слід зазначити, що автори іншого дослідження <i>in vivo</i> у щурів породи Вістар не отримали жодних свідчень фототоксичності тіококолікозиду після перорального введення одноразових доз до 12 мг/кг.
антигенність (утворення антитіл)	Антигенність тіококолікозиду не оцінювали.
імунотоксичність	Кінцеві точки імунотоксичності (тобто, цитокіновий профіль сироватки та/або печінки, фенотипування кісткового мозку, сироваткові концентрації цитокіну чи медіаторів запалення, імуногістохімічний стан печінки) оцінювали у ході тривалих досліджень у собак. Результати цієї оцінки не свідчили про розвиток явищ імунотоксичності, пов'язаних з тіококолікозидом.
дослідження механізмів дії	За механізмом дії тіококолікозид є міорелаксантом центральної дії, що не спричиняє паралічу, не зменшує амплітуди потенціалу дії м'язів і демонструє селективність центрального міорелаксантного ефекту, оскільки є агоністом GABA- та гліцинергічних рецепторів. Гліциноміметичні властивості тіококолікозиду зумовлюють його вплив на різні рівні нервової системи, що дозволяє застосовувати його як при рефлекторних спазмах, так і при спазмах м'язів церебральної етіології. Завдяки своєму механізму дії тіококолікозид не впливає на серцево-судинну чи дихальну функції.
лікарська залежність	Досліджень залежності від тіококолікозиду не проводили.

токсичність метаболітів	Пов'язану з основним метаболітом тіококолікозиду токсичність вивчали у щурів, кролів і собак після перорального введення за допомогою зонду. У ході цих досліджень концентрація метаболіту значно перевищувала (у 3,1, 2,8 і 2,2 рази у щурів, кролів і собак, відповідно) концентрацію, відзначену у людини після перорального прийому рекомендованих доз. Жодна тварина не демонструвала свідчень гострої чи хронічної токсичності, що відрізнялися би від встановленого профілю безпеки тіококолікозиду.
токсичність домішок	Не застосовно.
інше	Ключові результати дослідження гострого подразнення шкіри кролів дозволили оцінити подразнюючий потенціал тіококолікозиду на шкірі вух кролів. 3-хвилинне і 1-годинне напівоклюзивне нанесення розчину тіококолікозиду на неушкоджену шкіру вух 5 кролів не спричиняло подразнення шкіри. Одноразове 4-годинне напівоклюзивне нанесення розчину на неушкоджену шкіру вух 2 кролів не спричиняло подразнення шкіри. Отже, тіококолікозид визнали речовиною, що не подразнює шкіру після місцевого нанесення.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Тіококолікозид є синтетичним похідним коколікозиду, глюкозиду природнього походження, що міститься у тропічній рослині <i>Colchicum autumnale</i>. Тіококолікозид демонструє селективну афінність до рецепторів γ-аміномасляної кислоти (GABA) і впливає на скорочення м'язів шляхом антагонізації GABA_A-рецепторів, діючи як потужний міорелаксант із протизапальним і анальгетичним ефектом. З такою самою ефективністю тіококолікозид інгібує і гліцинові рецептори, і з набагато меншою активністю – нікотинацетилхолінові рецептори.</p> <p>Механізм дії тіококолікозиду включає модуляцію хемокінів, продукцію простаноїдів, а також інгібування нейтрофілів і молекулярної адгезії ендотеліальних клітин, що дозволяє сполучити впливати на ініціацію та ампліфікацію запалення суглобів.</p> <p>З іншого боку, існують фармакологічні свідчення конвульсивної дії тіококолікозиду на тварин і людей за певних умов.</p> <p>Після перорального введення у плазмі всіх видів виявили лише два метаболіти тіококолікозиду: фармакологічно активний метаболіт SL18.0740 і неактивний метаболіт SL59.0955. Максимальні концентрації обох метаболітів у плазмі досягалися приблизно через 1 годину після введення тіококолікозиду. Біодоступність тіококолікозиду після перорального введення була низькою у порівнянні з біодоступністю після внутрішньом'язового введення, що свідчить про його пресистемний метаболізм.</p> <p>Профіль токсичності тіококолікозиду вивчали <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. Дослідники відзначали конвульсивні властивості тіококолікозиду після одноразового перорального введення <i>in vivo</i>. Потужна конвульсивна дія тіококолікозиду у щурів може бути зумовлена антагоністичною взаємодією сполуки з кортикальним підтипом GABA(A)-рецепторів.</p> <p>Агліконовий метаболіт тіококолікозиду (3-деметилтіококоліколіцин SL59.0955), що утворюється переважно після перорального введення, може спричиняти хромосомні ушкодження <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, переважно за рахунок втрати хромосом, що свідчить про аневгенічні властивості цієї сполуки. Такий аневгенічний вплив на</p>

	<p>ділення клітин теоретично може спричиняти утворення анеуплоїдних клітин зі зміненим числом хромосом чи втратою гетерозиготності і бути фактором розвитку тератогенності. Проте тіоколікозид застосовують за пропонованими показаннями вже впродовж багатьох років і його терапевтичне застосування і клінічний профіль безпеки добре вивчені. Немає причин вважати, що пероральний прийом тіоколікозиду спричинить розвиток якихось невідомих побічних реакцій. При застосуванні у рекомендованих дозах тіоколікозид пов'язаний з мінімальною токсичністю.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Прізвище: <i>Григоренко СМ</i>



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):	ТЮ33-8 (тіоколікозиду таблетки по 8 мг)			
2. Заявник	«Іпка Лабораторіз Лімітед»			
3. Виробник	«Іпка Лабораторіз Лімітед»			
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодичне, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох терапевтичних групах і двох послідовностях після одноразового перорального прийому натщесерце двох препаратів тіоколікозиду таблеток по 8 мг, що диспергуються у ротовій порожнині, нормальними, здоровими, дорослими добровольцями. «Ламбда Терапеутік Рісърч Лтд.» Код дослідження: 0154-18			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 січня 2019 р. до 28 січня 2019 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	<p>Число добровольців (заплановане і проаналізоване): Заплановано включити: 40 + 02 (у тому числі 2 додаткові учасники) Припинили участь / відкликали згоду до прийому препарату: 02* Приймали препарати: Період I: 40 Період II: 38 Припинили участь / відкликали згоду після прийому препарату: 02[#] Проаналізовано: 40 (у тому числі учасники № 1017 і 1039, які відкликали згоду, але також були проаналізовані згідно вимог протоколу) Враховано у статистичному аналізі: 38 *Обох додаткових учасників (№ X-1 і X-2) виключили з</p>			

	<p>дослідження; вони не отримували препаратів, оскільки жоден інший учасник не припинив участі у дослідженні і не відкликав згоди до початку періоду I.</p> <p># Учасник № 1017 припинив участь у дослідженні за власним бажанням, а учасник № 1039 – з медичних міркувань.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Ефективність: порівняти біодоступність і охарактеризувати фармакокінетичний профіль випробуваного препарату спонсора і референтного препарату після одноразового перорального прийому натщесерце нормальними, здоровими, дорослими добровольцями; оцінити їх біоеквівалентність.</p> <p>Безпека: провести моніторинг безпеки і переносимості одноразових доз тіококохікозиду, таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження являло собою відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодичне, перехресне дослідження біоеквівалентності у двох терапевтичних групах і двох послідовностях після одноразового перорального прийому натщесерце нормальними, здоровими, дорослими добровольцями з 28-денним періодом скринінгу перед прийомом дослідного препарату у рамках періоду I. У ході кожного дослідного періоду у кожного учасника, окрім тих, які припинили участь у дослідженні чи відкликали згоду, відбирали по 23 зразки крові, у тому числі один зразок перед прийомом дози, з метою аналізу фармакокінетичного профілю випробуваного і референтного препаратів.</p> <p>Фармакокінетичні параметри розраховували за профілем «плазмова концентрація – час» 3-деметилтіококохіцину і 3-деметилтіококохіцину 3-O-β-D-глюкуроніду за допомогою некомпартментної моделі і програмного забезпечення «Phoenix® WinNonlin®» версії 6.4 («Certara L.P.»).</p> <p>Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів з метою оцінки біоеквівалентності випробуваного і референтного препарату проводили за допомогою програмного забезпечення «PROC MIXED SAS®» версії 9.4 («SAS Institute Inc.», США).</p>
12. Основні критерії включення	<p>Нормальні, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18.5 до 30.0 кг/м² (включно), які не палять і здатні розуміти та виконувати дослідні процедури, а також надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</p> <p>Під час скринінгу, вивчення анамнезу, клінічної оцінки, лабораторних аналізів, зняття 12-канальної ЕКГ і радіографічного обстеження (фасного) учасники не демонстрували наявності жодних значущих захворювань чи клінічно значущих аномальних результатів. У дослідженні брали участь добровольці, які відповідали всім цим критеріям включення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тіококохікозиду таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг виробництва компанії «Іпка Лабораторіс Лімітед», Індія. Одноразова пероральна доза.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>МускоРіл (тіоколіхікозиду таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг) виробництва компанії «Фамар Хелс Кеа сервісіс Мадрид С.А.У.», Авеніда Леганес 62, 28923 Алкоркон – Мадрид (Іспанія); власник реєстраційного посвідчення: «Санofi С.п.А.», Віале Л. Бодіо, 37/Б – Мілан, Італія.</p> <p>Одноразова пероральна доза.</p>				
15. Супутня терапія	<p>Згідно протоколу учасників просили не приймати і не застосовувати жодних інших лікарських засобів [рецептурних чи безрецептурних, у тому числі рослинного походження], починаючи з 14-го дня до прийому досліджуваного препарату у межах періоду I і аж до завершення дослідження.</p> <p>Проте учасники № 1018 і 1039 отримували лікування з приводу побічних реакцій. Інформація про таке лікування кожного учасника наведена у додатку 16.2.7 «Побічні реакції».</p>				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>З метою проведення фармакокінетичної оцінки у кожного учасника у ході кожного періоду відбирали по 23 зразка крові у часових точках, зазначених у протоколі. Для розрахунку фармакокінетичних параметрів 3-деметилтіоколіхіцину і 3-деметилтіоколіхіцину 3-О-β-D-глюкуроніду використовували стандартну некомпартментну модель «Phoenix® WinNonlin®» версії 6.4 («Certara L.P.»).</p> <p>Критерії оцінки біоеквівалентності</p> <p>Випробуваний препарат-Т є біоеквівалентним референтному препарату-Р, якщо 90 % довірчий інтервал відповідає межах діапазону прийнятності для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів 3-деметилтіоколіхіцину, зазначеним нижче.</p> <table border="1" data-bbox="507 1182 1469 1323"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90 % ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} і AUC_{0-t}</td> <td>80,00-125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи 3-деметилтіоколіхіцину проводили за допомогою програмного забезпечення «PROC MIXED SAS®» версії 9.4 («SAS Institute Inc.», США).</p>	Параметри	Діапазон прийнятності 90 % ДІ	C_{max} і AUC_{0-t}	80,00-125,00 %
Параметри	Діапазон прийнятності 90 % ДІ				
C_{max} і AUC_{0-t}	80,00-125,00 %				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали, починаючи з періоду скринінгу і до завершення дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного вивчення, оцінки життєвих показників, вимірювань температури тіла у ротовій порожнині, проведення 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ) і рентгенографії грудної клітини (фасної), оцінки клінічних лабораторних показників (у тому числі гематологічних, біохімічних, імунологічних, а також аналізу сечі), оцінки суб'єктивної симптоматики і моніторингу побічних реакцій.</p>				

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Описову статистику розраховували і реєстрували для всіх фармакокінетичних параметрів 3-деметилтіококоліцину і 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду. Розраховували і реєстрували результати аналізів «ANOVA» і співвідношення логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для 3-деметилтіококоліцину. За допомогою двох односторонніх випробувань біоеквівалентності дослідники розраховували і логарифмічно трансформували 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень найменших квадратів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ 3-деметилтіококоліцину для обох препаратів.</p>																										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для участі у періоді I цього дослідження відібрали загалом 42 добровольця (учасників № 1001-1040, X-1 і X-2). Учасників № X-1 та X-2 відібрали додатково з метою компенсації втрат учасників до початку прийому препарату у ході періоду I. Всі учасники були азіатами (індійцями). Вони були нормальними, здоровими, дорослими чоловіками віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18.5 до 30.0 кг/м² (включно), не палили, були здатні розуміти та виконувати дослідні процедури і надалі письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Жінки не брали участі у цьому дослідженні.</p>																										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>3-деметилтіококоліцин</u> Фармакокінетичні параметри 3-деметилтіококоліцину, відзначені для випробуваного препарату-T і референтного препарату-R, наведені у наступній таблиці.</p> <p style="text-align: center;"><u>Описова статистика середніх параметрів 3-деметилтіококоліцину (N = 38)</u></p> <table border="1" data-bbox="507 1205 1468 1731"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє ±СВ (нетрансформовані дані)</th> </tr> <tr> <th>Випробуваний препарат-T</th> <th>Референтний препарат-R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (год.)*</td> <td>1,250 (0,333-6,017)</td> <td>1,250 (0,350-5,000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>8,284 ±3,9482</td> <td>8,254 ±3,9738</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг·год./мл)</td> <td>35,021 ±11,0783</td> <td>33,681 ±11,5713</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (нг·год./мл)</td> <td>35,967 ±11,1664</td> <td>34,522 ±11,7236</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/год.)</td> <td>0,148 ±0,0324</td> <td>0,146 ±0,0282</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (год.)</td> <td>4,982 ±1,4646</td> <td>4,953 ±1,0859</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)</td> <td>2,825 ±1,8791</td> <td>2,549 ±1,5792</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T_{max} представлено у вигляді медіанного значення (min-max).</p> <p>Результати оцінки відносної біодоступності (у тому числі середніх геометричних значень найменших квадратів, співвідношень, 90 % довірчих інтервалів, КВ для одного учасника і активності) 3-деметилтіококоліцину для випробуваного препарату-T і референтного препарату-R наведені в наступній таблиці.</p>	Параметри (одиниці)	Середнє ±СВ (нетрансформовані дані)		Випробуваний препарат-T	Референтний препарат-R	T_{max} (год.)*	1,250 (0,333-6,017)	1,250 (0,350-5,000)	C_{max} (нг/мл)	8,284 ±3,9482	8,254 ±3,9738	AUC_{0-t} (нг·год./мл)	35,021 ±11,0783	33,681 ±11,5713	$AUC_{0-\infty}$ (нг·год./мл)	35,967 ±11,1664	34,522 ±11,7236	λ_z (1/год.)	0,148 ±0,0324	0,146 ±0,0282	$t_{1/2}$ (год.)	4,982 ±1,4646	4,953 ±1,0859	$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	2,825 ±1,8791	2,549 ±1,5792
Параметри (одиниці)	Середнє ±СВ (нетрансформовані дані)																										
	Випробуваний препарат-T	Референтний препарат-R																									
T_{max} (год.)*	1,250 (0,333-6,017)	1,250 (0,350-5,000)																									
C_{max} (нг/мл)	8,284 ±3,9482	8,254 ±3,9738																									
AUC_{0-t} (нг·год./мл)	35,021 ±11,0783	33,681 ±11,5713																									
$AUC_{0-\infty}$ (нг·год./мл)	35,967 ±11,1664	34,522 ±11,7236																									
λ_z (1/год.)	0,148 ±0,0324	0,146 ±0,0282																									
$t_{1/2}$ (год.)	4,982 ±1,4646	4,953 ±1,0859																									
$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	2,825 ±1,8791	2,549 ±1,5792																									

**Результати оцінки відносної біодоступності
3-деметилтіококоліцину (N = 38)**

Параметри	Середні геометричні значення найменших квадратів			90% довірчий інтервал	КВ для одного учасника (%)	Активність
	Випр. препарат Т	Реф. препарат R	Співвід. (T/R) %			
lnC _{max}	7,434	7,337	101,3	92,34-111,16	24,3	98,8
lnAUC _{0-t}	33,405	31,886	104,8	98,41-111,53	16,3	100,0
lnAUC _{0-∞}	34,383	32,724	105,1	98,80-111,73	16,0	100,0

3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуронід

Фармакокінетичні параметри 3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду, відзначені для випробуваного препарату-Т і референтного препарату-Р, наведені у наступній таблиці.

**Описова статистика середніх параметрів
3-деметилтіококоліцину 3-О-β-D-глюкуроніду (N = 38)**

Параметри (одиниці)	Середнє ±СВ (нетрансформовані дані)	
	Випробуваний препарат-Т	Референтний препарат-Р
T _{max} (год.)*	1,250 (0,333-2,333)	1,250 (0,500-5,000)
C _{max} (нг/мл)	67,421 ±31,3046	70,101 ±33,6428
AUC _{0-t} (нг·год./мл)	227,383 ±82,3290	235,378 ±89,2669
AUC _{0-∞} (нг·год./мл)	230,563 ±83,0320	238,643 ±90,2306
λ _z (1/год.)	0,184 ±0,0397	0,186 ±0,0395
t _{1/2} (год.)	4,011 ±1,2783	3,918 ±0,9538
AUC_%Extrap_obs (%)	1,504 ±0,9320	1,457 ±0,7831

*T_{max} представлене у вигляді медіанного значення (min-max).

21. Результати безпеки

Побічні реакції

У ході дослідження три (03) учасника відзначали три (03) випадки розвитку побічних реакцій. Два (02) випадка побічних реакцій відзначали у ході періоду I, а один (01) – у ході оцінки безпеки після завершення дослідження.

Всі випадки розвитку побічних реакції відзначали після прийому випробуваного препарату-Т. Всі ці випадки були легкими.

Дослідники наглядали за станом учасників, доки побічні реакції не минули (окрім учасника № 1023, який не повідомив про розвиток побічної реакції у ході оцінки безпеки після завершення дослідження і не звернувся до дослідників, незважаючи на кілька спроб зв'язатися з ним). Отже, цього учасника вважали невідстежуваним.

Причинно-наслідковий зв'язок всіх побічних реакцій з терапією оцінили як малоімовірний.

Дослідники не відзначали випадків смерті чи розвитку серйозних побічних реакцій. Проте з трьох (03) відзначених випадків розвитку побічних реакцій один (01) випадок був значущим і учасник

	<p>відмовився від подальшої участі у дослідженні з медичних причин. Цей учасник отримав належну медичну допомогу і нагляд до покращення його стану. Причинно-наслідковий зв'язок цієї значущої побічної реакції з терапією вважали малоймовірним.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У ході порівняння з референтним препаратом-R випробуваний препарат-T відповідав зазначеним у протоколі критеріям біоеквівалентності щодо величин C_{max} і AUC_{0-t} для 3-деметилтіококоліцину, відзначених після прийому натщесерце. Результати цього дослідження демонстрували добру переносимість випробуваного і референтного препаратів. У ході дослідження три (03) учасники відзначали три (03) випадки розвитку побічних реакцій, один (01) з яких була значущим. Дослідники не відзначали випадків смерті чи розвитку серйозних побічних реакцій. Дослідники не відзначали клінічно значущих результатів оцінки життєвих показників чи лабораторних аналізів жодного з учасників цього дослідження, окрім учасника №1023. Цей учасник демонстрував аномальні результати лабораторних аналізів у ході оцінки безпеки після завершення дослідження, проте не повідомив про розвиток побічної реакції у ході оцінки безпеки після завершення дослідження і не звернувся до дослідників, незважаючи на кілька спроб зв'язатися з ним. Отже, дослідники вважали отримані результати клінічно значущими, зафіксували побічну реакцію і відзначили, що цей учасник невідстежуваний. З урахуванням отриманих результатів препарат тіококолікозиду таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг, виробництва компанії «Іпка Лабораторіс Лімітед», Індія, є біоеквівалентним препарату МускоРіл (тіококолікозиду таблеткам, що диспергуються у ротовій порожнині, по 8 мг) виробництва компанії виробництва компанії «Фамар Хелс Кеа сервісіс Мадрид С.А.У.», Авеніда Леганес 62, 28923 Алкоркон – Мадрид (Іспанія); власник реєстраційного посвідчення «Санофі С.п.А.», Віале Л. Бодіо, 37/Б – Мілан, Італія, після прийому натщесерце нормальними здоровими дорослими добровольцями.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис: [підписано] Прізвище: <i>Тішешко СМ</i></p> 