

	Annex 29 to the Procedure for carrying out the expert examination of registration materials for medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as the expert examination of materials for amendment of registration materials within the validity period of the marketing authorization (clause 4 of section IV)
--	--

**REPORT
on Preclinical Studies**

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number – where available):	BRONCHOBOS [®] 375 mg capsules, hard
1) type of the medicinal product under which the registration was performed or is planned	Generic
2) performed studies	yes <u>no</u> if no, give reasons This active substance is a generic formulation of Mucodyne 375 mg Capsules by Aventis Pharma Limited. No new non-clinical data have been submitted. This is acceptable for this type of application.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on validation thereof	
2) absorption	

3) distribution	
4) metabolism	
5) elimination	
6) pharmacokinetic interaction (preclinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	
2) repeated dose toxicity	
3) genotoxicity: in vitro	
in vivo (including additional assessment of toxicokinetics)	
4) carcinogenicity:	
long-term studies	
short-term studies or mid-term studies	
additional studies	
5) reproductive toxicity and developmental toxicity:	
effect on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies where the drug is administered to offsprings (immature animals) and/or remote effect is assessed	

6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	
immunotoxicity	
mode of action study	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on the preclinical study	No new non-clinical studies were conducted, which is acceptable given that the application was based on being a generic medicinal product of the originator product

Applicant (marketing authorization holder)



(signature)

Director of Development and Registration Department
Maja Čaranić, BSc.Pharm.

(surname, name, patronymic)



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):	БРОНХОБОС [®] , капсули тверді по 375 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> Діюча речовина субстанція є генеричною формулою препарату Мікодин (Mucodyne), капсули тверді по 375 мг виробництва компанії Авентіс Фарма Лімітед (Aventis Pharma Limited). Нові дані доклінічних досліджень не наведені. Таке є допустимим для заявок такого типу.
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 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	Нові доклінічні дослідження не проводили, що є прийнятним, оскільки заявка подана на реєстрацію лікарського препарату, що є генериком до оригінального лікарського препарату.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

_____ (підпис від руки)
 (підпис)
 Директор відділу розробки та реєстрації
 Майя Чераніч (Maja Ceranic), бакалавр фармації

 (П.І.Б)
 (кругла печатка компанії Босналек)

Згідно з офісним
Згідно з офісним
Згідно з офісним
 Т. Павлюк



	Annex 30 to the Procedure for carrying out the expert examination of registration materials for medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as the expert examination of materials for amendment of registration materials within the validity period of the marketing authorization (clause 4 of section IV)
--	--

Clinical Trial REPORT

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number – where available)	BRONCHOBOS® 375 mg capsules, hard
2. Applicant	Bosnalijek d.d.
3. Manufacturer	Bosnalijek d.d.
4. Performed studies:	<u>yes</u> no if no, give reasons
1) type of the medicinal product under which the registration was performed or is planned	Generic
5. Full name of the clinical trial, encoded number of the clinical trial	'Determination of the bioequivalence of carbocisteine from BRONCHOBOS 375 mg Capsules with Mucodyne® 375 mg Capsules, Hard, manufactured by Famar Health Care Services - Spain and distributed by Sanofi - UK, using an open-label, single dose, 2-period crossover, randomized design in 30 healthy subjects under fasting conditions'
6. Phase of the clinical trial	Phase I, Bioequivalence
7. Period of performance of the clinical trial	from 22 March 2017 to 31 March 2017 (Clinical Part)
8. Countries where the clinical trial was performed	Erciyes University Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, İKUM (Center for GCP), Erciyes University, 38039 Kayseri, Turkey

9. Number of subjects	planned:30 actual:30 A total of 30 healthy male Caucasian subjects were enrolled. All 30 subjects completed the entire clinical trial. All available samples of 30 subjects were analysed.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<p>Primary To evaluate the pharmacokinetic profiles and the relative bioavailability of carbocisteine from the test preparation (BRONCHOBOS 375 mg Capsules, Bosnalijek d.d., Bosnia and Herzegovina) in comparison with the reference preparation (Mucodyne® 375 mg Capsules, Hard, manufactured by Famar Health Care Services - Spain and distributed by Sanofi - UK) so that to demonstrate the bioequivalence of both preparations under fasting conditions.</p> <p>Secondary Safety monitoring of healthy volunteers after taking carbocisteine 375 mg on an empty stomach. Safety criteria included any adverse events, laboratory parameters, medical parameters and vital signs.</p>

11. Design of the clinical trial	open-label, single dose, 2-period crossover, randomized design in 30 healthy subjects under fasting conditions'
12. Key entry criteria	Normal, healthy, adult human volunteers of the European race men aged 18 to 55 years, physically and mentally healthy, having a body mass index between 19.2 - 29.7 kg/m ² , and having given their their written informed consent were checked in for the study. They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, physical examinations, clinical examinations, laboratory evaluations, 12-lead ECG and respiratory rate recordings. Volunteers who complied with all the inclusion criteria were checked in for the study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration, strength	Bronchobos® (carbocisteine), 375 mg hard capsules) Oral use Administered dose: 2 x 375 mg carbocisteine, in total 750 mg
14. Comparator drug, dose, mode of administration, strength	Mucodyne® (carbocisteine), 375 mg hard capsules Oral use Administered dose: 2 x 375 mg carbocisteine, in total 750 mg
15. Concomitant therapy	Illnesses present at entry into the study are regarded as concomitant illnesses and generally as an exclusion criterion. Illnesses occurring during the study period (intercurrent illnesses) are to be regarded as adverse events and will be documented on a separate page ("adverse event form" and "dropout sheet") in the case report forms.
16. Efficacy evaluation criteria	In order to investigate the bioequivalence of the test preparation with the reference preparation, the 90 % confidence intervals was calculated for the intraindividual ratios (test/reference) of the primary target parameters (AUC ₍₀₋₁₎ and C _{max} of carbocisteine). These confidence intervals were then compared with the corresponding acceptance ranges (80.00 %- 125.00 %) for AUC ₍₀₋₁₎ and C _{max} of carbocisteine. Further pharmacokinetic parameters t _{max} , λ _z and t _{1/2} were declared to be secondary target variables, including AUC _(0-∞) . Analysis of variance (ANOVA) and determination of 90 % confidence intervals was applied to AUC _(0-∞) , AUC ₍₀₋₁₎ and C _{max} .
17. Safety evaluation criteria	Subjects were monitored throughout the study by the clinical staff for adverse events to the study medications and/or procedures. AEs/ADR were assessed by spontaneous, unsolicited reports of the subjects, by observation and by routine open questionings of the subjects. Questionings were done by experienced clinical staff during admission to the clinical facility and at least at the following times of each

	<p>study period: 0h (within 60 minutes before dosing), 1h, 6h and 12 hours after drug administration.</p>																					
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Pharmacokinetic parameters of primary target variables AUC_{0-t} and C_{max} of carbocisteine as well as of secondary variable AUC(0-∞) were tested for statistically significant differences by means of the ANOVA test procedure following ln-transformation of data and 90 % confidence intervals (two one-sided t-tests) were calculated with the computer program Phoenix WinNonlin V7.0.0.2535. Differences in the parameter t_{max} were statistically tested by nonparametric analysis (90 % confidence intervals; two one-sided Wilcoxon tests) also applying Phoenix WinNonlin V7.0.0.2535.</p>																					
<p>19. Demographic determinants of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>-Caucasian origin -male -age between 18 and 55 years and BMI between 18.5 and 30 kg/m² -physically and mentally healthy as judged by means of a medical and laboratory standard</p>																					
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Statistical Results (test vs reference) of carbocisteine; n = 30:</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primary pharmacokinetic parameters:</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">AUC_{0-t}</td> <td style="vertical-align: top;">90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):</td> <td style="vertical-align: top; text-align: right;">95.86 % - 101.92 % 98.84 %</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">C_{max}</td> <td style="vertical-align: top;">90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):</td> <td style="vertical-align: top; text-align: right;">90.10 % - 103.18 % 96.42 %</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Secondary pharmacokinetic parameters:</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">AUC_{0-∞}</td> <td style="vertical-align: top;">90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):</td> <td style="vertical-align: top; text-align: right;">95.90 % - 101.77 % 98.80 %</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">t_{max}</td> <td style="vertical-align: top;">90 % confidence interval of non-parametric analysis median (difference reference-test):</td> <td style="vertical-align: top; text-align: right;">-0.17 h - 0.33 h 0.00 h</td> </tr> </table>	Statistical Results (test vs reference) of carbocisteine; n = 30:			Primary pharmacokinetic parameters:			AUC _{0-t}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	95.86 % - 101.92 % 98.84 %	C _{max}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	90.10 % - 103.18 % 96.42 %	Secondary pharmacokinetic parameters:			AUC _{0-∞}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	95.90 % - 101.77 % 98.80 %	t _{max}	90 % confidence interval of non-parametric analysis median (difference reference-test):	-0.17 h - 0.33 h 0.00 h
Statistical Results (test vs reference) of carbocisteine; n = 30:																						
Primary pharmacokinetic parameters:																						
AUC _{0-t}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	95.86 % - 101.92 % 98.84 %																				
C _{max}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	90.10 % - 103.18 % 96.42 %																				
Secondary pharmacokinetic parameters:																						
AUC _{0-∞}	90 % confidence interval of ANOVA (two one-sided t-tests): point estimator (ratio):	95.90 % - 101.77 % 98.80 %																				
t _{max}	90 % confidence interval of non-parametric analysis median (difference reference-test):	-0.17 h - 0.33 h 0.00 h																				
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Two treatment emergent adverse events (headache) occurred in two out of 30 enrolled subjects. One adverse event (headache) was of moderate intensity, occurred in period I after the reference preparation. The second adverse event (headache) was also observed in period I after the reference preparation and was of mild intensity. No severe or serious adverse events were reported. Both adverse events recovered without sequelae. All laboratory safety tests and physical examinations performed at study termination did not show clinically relevant abnormalities or changes compared to the pre-study examination. As to be expected for two double oral doses of carbocisteine (2 x 375 mg), all treatments administered were well tolerated.</p>																					

22. Finding (conclusion)	<p>Based on the results of the present study, the extent (AUC_{0-t}) and rate (C_{max}) of carbocisteine absorption from test preparation (BRONCHOBOS 375 mg Capsules) and reference preparation (Mucodyne® 375 mg Capsules, Hard) are comparable. The 90 % confidence intervals of the ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} of carbocisteine meet the bioequivalence criteria of 80.00 % - 125.00 % as laid down in the Study Protocol (Final 1.0).</p> <p>For the secondary pharmacokinetic target variable AUC(0-∞) of carbocisteine the 90 % confidence interval of ln-transformed data are also included in the bioequivalence acceptance range. The safety profile of both study preparations is well acceptable. A clinically relevant difference in the tolerability and safety of the treatments was not detected. Bioequivalence between BRONCHOBOS 375 mg Capsules and Mucodyne® 375 mg Capsules (Hard) is shown for 30 healthy male Caucasian subjects after administration of double oral doses (2 x 375 mg carbocisteine each) under fasting conditions.</p>
--------------------------	--

Applicant (marketing authorization holder)



 (signature)
 Development and Registration Department Director
Maja Ceranić, BSc Pharm.

 (surname, name, patronymic)



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)	БРОНХОБОС® / BRONCHOBOS®, капсули тверді по 375 мг
2. Заявник	Босналек д.д.
3. Виробник	Босналек д.д.
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності карбоцистеїну препарату Бронхобос® (Bronchobos®), капсули тверді по 375 мг у порівнянні з препаратом Мікодин® (Mucodyne®), капсули тверді по 375 мг, виготовлені компанією Фамар Хелс Кер Сервісиз (Famar Health Care Services, Іспанія, дистриб'ютор – Санофі (Sanofi) – Великобританія, у відкритому, рандомізованому, перехресному з двома періодами клінічному випробуванні за участю 30 здорових суб'єктів при одноразовому прийомі натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 березня 2017 по 31 березня 2017 (клінічна частина)

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Erciyes University Hakan Çetinsaya İyİKlinik Uygulama ve Arasturma Merkezi, İKUM (Центр GCP [Належної клінічної практики]), Університет Ерджієс, 38039 Кайсері, Туреччина
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	заплановано: 30 фактично: 30 В цілому, було включено 30 здорових чоловіків, європейців. Всі 30 учасників завершили участь в клінічному дослідженні. Був проведений аналіз усіх наявних зразків усіх 30 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Оцінити фармакокінетичні профілі та біоеквівалентність карбоцистеїну досліджуваного препарату (Бронхобос® 375 мг капсули тверді, Босналек д.д., Боснія та Герцеговина) у порівнянні з еталонним препаратом (Мікодин® 375 мг капсули тверді, виробництва Famar Health Care Services - Іспанія, дистриб'ютор Sanofi – Великобританія), щоб продемонструвати біоеквівалентність обох препаратів натщесерце. Вторинні цілі Моніторинг безпеки здорових добровольців після прийому карбоцистеїну 375 мг натщесерце. Критерії безпеки включали будь-які побічні явища, лабораторні параметри, медичні параметри та життєво важливі показники.

11. Дизайн клінічного випробування	вікрите , рандомізоване, перехресне, з двома періодами на 30 здорових суб'єктах при одноразовому прийомі натщесерце
12. Основні критерії включення	Для участі в дослідженні були залучені здорові дорослі добровольці європеоїдної раси чоловічої статі віком від 18 до 55 років, фізично та психічно здорові, з індексом маси тіла від 19,2 до 29,7 кг/м ² , які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Під час скринінгу, клінічного обстеження, лабораторних досліджень, 12-канального ЕКГ та реєстрації частоти дихання у них не було виявлено жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих відхилень від норми. Добровольці, які відповідали всім критеріям включення, були зареєстровані для участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бронхобос® (карбоцистеїн), капсули тверді по 375 мг для перорального прийому Призначена доза: 2 x 375 мг карбоцистеїну, всього 750 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Мікодин® (карбоцистеїн), капсули тверді по 375 мг для перорального прийому Призначена доза: 2 x 375 мг карбоцистеїну, всього 750 мг
15. Супутня терапія	Захворювання, наявні на етапі включення до дослідження, розглядали, як супутні захворювання та, в цілому, як критерій не включення. Захворювання, що виникали в період дослідження (одночасні захворювання) розглядали, як побічні реакції, їх реєстрували на відповідній сторінці («форма реєстрації побічних реакцій» та «форма реєстрації вибуття») картки учасника дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	З метою дослідження біоеквівалентності досліджуваного препарату з референтним препаратом було розраховано 90 %-ні довірчі інтервали для внутрішньоіндивідуальних співвідношень (досліджуваний/референтний) первинних цільових параметрів (AUC(0-t) та C _{max} карбоцистеїну). Ці довірчі інтервали потім порівнювали з відповідними прийнятними діапазонами (80,00 % - 125,00 %) для AUC(0-t) і C _{max} карбоцистеїну. Інші фармакокінетичні параметри t _{max} , λ _z і t _{1/2} були оголошені вторинними цільовими змінними, включаючи AUC(0-∞). Дисперсійний аналіз (ANOVA) та визначення 90 %-них довірчих інтервалів було застосовано до AUC(0-∞), AUC(0-t) та C _{max} .
17. Критерії оцінки безпеки	Суб'єкти контролювались протягом усього дослідження клінічним персоналом щодо побічних явищ, пов'язаних із досліджуваними лікарськими засобами та/або процедурами. Побічні реакції оцінювали шляхом спонтанних, небажаних повідомлень суб'єктів, спостереження та звичайних відкритих опитувань суб'єктів. Опитування проводилися досвідченим клінічним персоналом під час надходження до клінічного закладу та принаймні в наступний час кожного періоду дослідження: 0 год (протягом 60 хвилин до дозування), 1 год, 6 год і 12 годин після введення препарату.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дані за фармакокінетичними параметрами, первинними змінними, AUC_{0-t} та C_{max} карбоцестеїну, а також вторинними змінними, $AUC_{(0-\infty)}$, перевіряли на статистично вірогідну різницю методами дисперсійного аналізу, для аналізу дані надавали логарифмічній трансформації, 90% довірчий інтервал (два односторонніх t-тести) розраховували з використанням комп'ютерної програми Phoenix Win Nonlin, версія 7.0.0.2535. Статистичний аналіз різниці показників за параметром t_{max} здійснювали методом непараметричного аналізу (90% довірчий інтервал, два односторонніх тести Вілкоксона), також з використанням комп'ютерної програми Phoenix Win Nonlin, версія 7.0.0.2535.</p>																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>- Європейці - чоловіки - вік від 18 до 55 років, ІМТ 18,5 – 30 кг/м² - фізично та психічно здорові згідно з результатами лікарського обстеження та лабораторних аналізів.</p>																		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Статистичні результати (досліджуваний препарат в порівнянні з референтним) карбоцестеїну; n=30</p> <table border="1" data-bbox="544 987 1382 1518"> <tr> <td colspan="3">Первинні фармакокінетичні параметри:</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):</td> <td>95,86% - 101,92% 98,84%</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):</td> <td>90,10% - 103,18% 96,42%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Вторинні фармакокінетичні параметри:</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):</td> <td>95,90% - 101,77% 98,80%</td> </tr> <tr> <td>t_{max}</td> <td>90%-ний довірчий інтервал непараметричного аналізу: медіана (різниця референтний-досліджуваний)</td> <td>-0,17 h – 0,33 h 0,00 h</td> </tr> </table>	Первинні фармакокінетичні параметри:			AUC_{0-t}	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	95,86% - 101,92% 98,84%	C_{max}	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	90,10% - 103,18% 96,42%	Вторинні фармакокінетичні параметри:			$AUC_{0-\infty}$	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	95,90% - 101,77% 98,80%	t_{max}	90%-ний довірчий інтервал непараметричного аналізу: медіана (різниця референтний-досліджуваний)	-0,17 h – 0,33 h 0,00 h
Первинні фармакокінетичні параметри:																			
AUC_{0-t}	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	95,86% - 101,92% 98,84%																	
C_{max}	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	90,10% - 103,18% 96,42%																	
Вторинні фармакокінетичні параметри:																			
$AUC_{0-\infty}$	90%-ний довірчий інтервал ANOVA (два односторонніх t-тести): точковий оцінювач (співвідношення):	95,90% - 101,77% 98,80%																	
t_{max}	90%-ний довірчий інтервал непараметричного аналізу: медіана (різниця референтний-досліджуваний)	-0,17 h – 0,33 h 0,00 h																	
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>В період дослідження виникли дві побічні реакції (головний біль) у двох з 30 учасників. Одна побічна реакція (головний біль) була помірної інтенсивності, виникла в I періоді після застосування референтного препарату. Друга побічна реакція (головний біль) також спостерігалась в I періоді після застосування референтного препарату і була легкої інтенсивності. Про жодні тяжкі або серйозні побічні реакції не повідомлялося. Обидві побічні реакції минули без наслідків. Результати усіх лабораторних аналізів та лікарських обстежень, проведених після завершення дослідження, не показали клінічно значущих аномалій або змін порівняно з обстеженням перед дослідженням. Як і очікувалося для двох подвійних пероральних доз карбоцестеїну (2 x 375 мг), усі застосовані методи лікування добре переносилися.</p>																		

22. Висновок	<p>На підставі результатів цього дослідження можна зробити висновок, що фармакокінетичні параметри (AUC_{0-t}) та (St_{max}) всмоктування карбоцистеїну при прийомі досліджуваного препарату (Бронхобос[®], капсули тверді по 375 мг) та препарату порівняння (Мікодин[®], капсули тверді по 375 мг), є порівняними. Значення 90%-них довірчих інтервалів логарифмічно трансформованих значень AUC_{0-t} та St_{max} карбоцистеїну відповідають критеріям біоеквівалентності 80,00% - 125,00%, вказаних в Протоколі дослідження (фінальна редакція 1.0). Щодо вторинного фармакокінетичного критерію, значення $AUC_{(0-\infty)}$ карбоцистеїну, значення 90%-них довірчих інтервалів логарифмічно трансформованих значень, також відповідають діапазону прийнятності. Не було виявлено клінічно значущої різниці переносимості та безпеки препаратів. Біоеквівалентність препаратів Бронхобос[®], капсули тверді по 375 мг, та Мікодин[®], капсули тверді по 375 мг, продемонстрована при прийомі 30 здоровими чоловіками, європейцями, двох доз (2 x 375 мг карбоцистеїну кожна) натщесерце.</p>
--------------	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис від руки)

(підпис)

Директор розділу розробки та реєстрації
Майя Чераніч (Maja Ceranic), бакалавр фармації

(П. І. Б.)

(кругла печатка компанії Босналек)

Андрей
Заввська
Каврош

