

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):	УЛІССА
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб -однокомпонентний
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
3) фармакологія безпеки	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
3. Фармакокінетика:	



1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
2) всмоктування	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
3) розподіл	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
4) метаболізм	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
5) виведення	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень



in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
4) канцерогенність:	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
довгострокові дослідження	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
додаткові дослідження	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
ембріотоксичність	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
6) місцева переносимість	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб



	відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
імунотоксичність	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
дослідження механізмів дії	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
лікарська залежність	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
токсичність метаболітів	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
токсичність домішок	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
інше	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовано. Заява на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви ЄС 2001/83/ЄС (Стаття 10 (1)) не вимагає проведення доклінічних досліджень



Заявник (власник реєстраційного
посвідчення)

/Підпис/

**Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

Марія Костова (Maria Kostova)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ

(нерозбірливо)

м. Софія, (нерозбірливо)Болгарія

(нерозбірливо) 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

**Представник заявника в Україні
компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

**Менеджер з регуляторних питань
ТОВ «Алвоген Україна»**



О.І.Перехрест

	<p>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)</p>
--	---

Звіт про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	Улісса
2. Заявник	Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія
3. Виробник	Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб однокомпонентний. Подання на розгляд генеричного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЕС, стаття 10 (1)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності Уліпристалу, таблеток по 30 мг та EllaOne®/ ЕллаОн, таблеток по 30 мг (ВРП - Laboratoire HRA Pharma, Франція) із застосуванням разової дози у два способи за умови прийому натщесерце серед 42 здорових не курців, не вагітних жінок-добровольців віком старше 18 років. Версія: 1.0 Дата: 24 лютого 2017 р. Дослідження №: 2101
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	8 квітня 2017 – 4 травня 2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: фактично 42 здорових учасника (прийняли препарат): 40 здорових учасників (завершили дослідження)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього основного дослідження полягала у оцінці біоеквівалентності та безпеки застосування уліпристалу ацетату, що входить до складу лікарського засобу Уліпристал, таблетки по 30 мг та EllaOne®/ ЕллаОн, таблетки по 30 мг, у здорових, некурців, невагітних жінок-добровольців за умови прийому натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Основне, рандомізоване відкрите перехресне одноцентрове дослідження з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях.

12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення за 30 днів до початку Періоду 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові, не курці (припинили куріння мінімум за 6 місяців до першого прийому) невагітні жінки-добровольці віком від 18 років. 2. ІМТ від 18,5 до 30 кг/м². 3. Здорові згідно з анамнезом, ЕКГ, показниками життєвих функцій, лабораторних досліджень, фізичним оглядом за рішенням старшого дослідника/співдослідника. 4. Систолічний артеріальний тиск в межах 95-140 мм рт.ст. включно, діастолічний артеріальний тиск 55-90 мм рт.ст. включно, частота серцевих скорочень в межах 50-100 уд/хв включно, якщо інше не вказано старшим дослідником/співдослідником. 5. Лабораторні аналізи в межах норми згідно з останніми показниками прийнятності BPSI, якщо «Є клінічно незначущим» не вказано старшим дослідником/співдослідником. 6. Здатні сприймати та розуміти інформацію про природу дослідження за оцінкою персоналу BPSI. Здатні надати письмову інформовану згоду до отримання будь-яких досліджуваних лікарських засобів. Здатні ефективно спілкуватися з персоналом клініки. 7. Здатні не вживати їжі мінімум протягом 14 год. та споживати звичайні продукти харчування. 8. Здатні брати участь у дослідженні до його завершення та дотримуватися протоколу. 9. Згодні не робити татуювання або пірсинг до завершення дослідження. 10. Згодні відмовитися від керування автотранспортом та механізмами у випадку сонливості чи запаморочення внаслідок приймання препарату до повного зникнення цих симптомів. 11. Учасниці мають відповідати хоча б одному із наступних критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> • Хірургічна стерилізація мінімум за 6 місяців до участі; • Постменопаузальний період протягом мінімум 1 року; • Згода запобігати вагітності та застосовувати медично прийнятний метод контрацепції протягом мінімум 30 днів до дослідження та 30 днів після його завершення (з моменту останньої процедури).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Уліпристал, таблетки по 30 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 30 мг № серії H1653</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>EllaOne[®]/ ЕллаОн, таблетки по 30 мг Спосіб застосування: Перорального Дозування: 30 мг № серії ED039A</p>
15. Супутня терапія	Дані відсутні

16. Критерії оцінки ефективності	Для доведення біоеквівалентності при 90% ДІ співвідношення геометричних значень AUC_{72} та C_{max} уліпристалу ацетату має знаходитися в межах 80-125%.			
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека лікарського засобу визначалася за показниками життєвих функцій, лабораторними аналізами (у тому числі загальний аналіз крові, сечі та біохімічний аналіз крові), тестом на вагітність (тільки для жінок), фізикальним оглядом та побічними діями, про які повідомлялося під час дослідження.			
18. Статистичні методи	Для досліджуваного та референтного лікарського засобу було надано описову статистику (макс., мін., медіана, середній показник, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності) усіх фармакокінетичних параметрів. Виконано аналіз варіантності (ANOVA) для логарифмічно узгоджених показників AUC_{72} , C_{max} та неузгодженого T_{max} . Аналіз T_{max} передбачав використання додаткового аналізу (Wilcoxon test). 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних значень AUC_{72} та C_{max} досліджуваного та референтного лікарського засобу був обчислений на основі скоригованих геометричних значень (LSMEANS) та ESTIMATE аналізу ANOVA.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать - жіноча Вік - середнє значення: 45 ± 18 років Зріст - середнє значення: $160,5 \pm 6,9$ см Вага - середнє значення: $62,9 \pm 9,9$ кг Раса - азіяці, білі, латиноамериканці, темношкірі			
20. Результати ефективності	Параметр	Співвідношення геометричних значень	90% довірчий інтервал	Інтра-суб'єктний варіаційний коефіцієнт (%)
	AUC_{0-72}	101,81	95,23- 108,84	17,87
	C_{max}	94,09	84,35-104,96	29,63
	T_{max} (год.): 0,75 год. для обох груп (А та В)			
21. Результати безпеки	Після прийому досліджуваного лікарського засобу спостерігалось всього 19 побічних дій у легкій формі та одна побічна реакція помірної форми. Після прийому референтного лікарського засобу спостерігалось всього 13 побічних реакцій у легкій формі. За результатами контрольного дослідження не виявлено жодних побічних реакцій, пов'язаних із зміною лабораторних показників. Під час проведення дослідження про жодні серйозні побічні реакції не повідомлялося.			

22. Висновок

Під час проведення дослідження про жодні серйозні побічні реакції не повідомлялося.
Співвідношення геометричних значень досліджуваного/референтного лікарського засобу (T/R) та довірчий інтервал 90% для логарифмічно скоригованих параметрів AUC72 та Cmax уліпристалу ацетату залишалися у діапазоні прийнятності для біоеквівалентності, від 80% до 125%, згідно з ЕМА.
Таким чином, це дослідження продемонструвало біоеквівалентність препарату Уліпристал, таблетки по 30 мг та EllaOne®/ ЕллаОн, таблетки по 30 мг, у здорових добровольців за умови прийому натщесерце.
Характеристика уліпристалу чітко викладена у Короткій характеристиці лікарського засобу, а його показання та застереження щодо застосування обґрунтовані фармакологічними властивостями.
У підсумку, співвідношення користь/ризик уліпристалу сприятливе, його профіль ефективності та безпеки вказує на те, що він може бути корисним терапевтичним засобом у гінекології.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/

**Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

Марія Костова (Maria Kostova)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ
(нерозбірливо)
м. Софія, (нерозбірливо)Болгарія
(нерозбірливо) 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

**Представник заявника в Україні
компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

**Менеджер з регуляторних питань
ТОВ «Алвоген Україна»**



О.І.Перехрест