

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Урсокер®</b> , капсули тверді, по 250 мг, по 20 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонній пачці; по 25 капсул у блістері, по 2 або 4 блістера у картонній пачці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
	Відповідно до вимог розділу III 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 ( наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами, чинна редакція) та згідно Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЕС доклінічні дослідження не вимагаються.
<b>2. Фармакологія:</b>	
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
<b>4. Токсикологія:</b>	
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	—
б) 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	—

Представник Заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)  
для  
документів

\_\_\_\_\_

(П.І.Б.)  
ТОВ «МЕДІКАЛ»



**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Урсокер®</b> , капсули тверді, по 250 мг, по 20 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонній пачці; по 25 капсул у блістері, по 2 або 4 блістера у картонній пачці
2. Заявник	Євродраг Лабораторіз, Бельгія
3. Виробник	Ей. Бі. Сі. Фармасьютіци С.П.А., Італія
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	Порівняльне дослідження біодоступності одноразової дози капсул URSODIOL 250 мг у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі після введення дози 500 мг  Кодовий номер клінічного випробування: USO-P1-498
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.01.2013 по 22.02.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 48 фактична: 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінювання відносної біодоступності і, відповідно, біоеквівалентності двох різних препаратів урсодезоксихолевої кислоти після одноразового перорального введення в умовах голодування.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження представляло собою одноцентрове, рандомізоване, однодозове перехресне лабораторно сліпе дослідження у 2 періоди, 2 етапи, серед здорових учасників жіночої та чоловічої статі в умовах голодування: Випробуваний препарат: одна доза 500 мг (2 капсули лікарського засобу <b>Урсокер®</b> , капсули тверді, по 250 мг) Референтний препарат: одна доза 500 мг (2 капсули лікарського засобу Урсофалк® капсули тверді, по 250 мг) Препарат призначався для прийому серед 48 здорових учасників чоловічої та жіночої статі в умовах голодування згідно з рандомізованим двоетапним перехресним дослідженням у два періоди.
12. Основні критерії включення	1. Присутність протягом усього періоду дослідження. 2. Мотивовані добровольці без психічних проблем, які би могли обмежити валідність згоди на участь в дослідженні або відповідність вимогам протоколу; здатність до розуміння і дотримання інструкцій від лікаря або розробника дослідження. 3. Доброволець чоловічої або жіночої статі.

	<p>4. Доброволець-жінка повинна відповідати одному із наступних критеріїв:</p> <p>а) Мати репродуктивний потенціал та дати свою згоду на використання одного прийнятого засобу контрацепції протягом усього періоду дослідження (починаючи зі скринінгу до закінчення самого дослідження). До прийнятих засобів контрацепції входять:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Утримання від статевого життя</li> <li>- Системні контрацептиви (пігулки для контролю вагітності, гормональні протизаплідні засоби для ін'єкцій/імплантації/ вставлення, трансдермальні пластирі)</li> <li>- Внутрішньоматкова спіраль</li> <li>- Презервативи зі сперміцидами</li> </ul> <p>або</p> <p>б) Не мати репродуктивного потенціалу – тобто, жінка, якій було зроблено гістеректомію або перев'язку труб, яка вважається клінічно нефертильною або ж яка знаходиться у стані менопаузи (як мінімум 1 рік без менструацій)</p> <p>5. Мінімальний вік – 18 років</p> <p>6. Індекс маси тіла – від 18,50 до 30,00 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>7. Не курці або колишні курці; колишні курці – ті, хто повністю кинули палити як мінімум за 6 місяців до 1 дня дослідження.</p> <p>8. Клінічні лабораторні показники – в межах норми. У разі відхилення від вказаних меж – такі відхилення повинні бути клінічно незначними</p> <p>9. Відсутність клінічно значущих хвороб в анамнезі або доказів клінічно значущих результатів при медичному огляді та/або лабораторному контролі (гематологія, біохімія, ЕКГ або аналіз сечі).</p> <p>10. Намір дотримуватися вимог протоколу, про що свідчить форма інформованої згоди, належним чином прочитана, підписана та датована добровольцем.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Урсокер<sup>®</sup></b>, капсули тверді, по 250 мг  Разова доза: 500 мг (2 капсули)  Спосіб застосування: перорально</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Урсофалк<sup>®</sup></b>, капсули тверді, по 250 мг  Разова доза: 500 мг (2 капсули)  Спосіб застосування: перорально</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Окрім урсодезоксихолевої кислоти, що не дозволялося приймати протягом 3 місяців, та модифікуючі ферменти препарати, які не дозволялося приймати 28 днів, учасників проінструктували не приймати жодні прописані по рецепту засобу для лікування станів протягом 28 днів до дозування та протягом самого дослідження, якщо інше не було обґрунтоване відповідальним виконавцем дослідження або відповідального за його розробку. Були дозволені системні контрацептиви та замісна гормонотерапія. Також учасникам вказали не приймати будь-які безрецептурні препарати протягом 7 днів до дозування та під час дослідження. Зокрема, їм нагадали, що такі препарати включають</p>

	<p>засоби від застуди, ацетил саліцилову кислоту, вітаміни та препарати природного походження, призначені для досягнення кращого терапевтичного ефекту, та антациди.</p> <p>Якщо вітаміни використовувались як харчові добавки в нетерапевтичних дозах (за оцінкою головного дослідника або відповідального за розробку), їхнє використання вважалось прийнятним за умови припинення принаймні за 48 годин до дозування та під час дослідження.</p> <p>Якщо ліки, відмінні від зазначених у протоколі, використовувались після першого введення препарату або в будь-який час до закінчення дослідження, головний дослідник або розробник та /або спонсор повинні були вирішити, чи слід дозволити учаснику залишатися в дослідженні залежно від препарату, що використовувався, часу прийому тощо. Слід було зазначити препарат та дозу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Всі 48 учасників пройшли обстеження та 43 учасники були включені до фармакокінетичного та статистичного аналізу (Учасники № 001-013, 015-022, 024-031, 033-043 та 046-048). Учасники № 042 та 043 були включені лише для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>T_{max}</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Популяція з дослідження безпеки включала всіх учасників, які взяли участь у дослідженні та отримали принаймні один з досліджуваних препаратів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описову статистику мали використовувати для узагальнення побічних явищ, результатів безпеки та демографічних змінних (вік, зріст, вага та ІМТ).</p> <p>Природне логарифмічне перетворення <math>C_{max}</math>, AUC та <math>AUC_{\infty}</math> повинні були використані для всіх статистичних висновків.</p> <p>Параметр <math>T_{max}</math> мав бути проаналізований із використанням непараметричного підходу. Тест фіксованого періоду, послідовності та ефекту лікування буде базуватися на тесті суми рангу Уїлкоксона (U-тест Манна-Уїтні). За необхідності (наприклад, невелика або рідка вибірка) також повинна бути представлена точна версія тесту.</p> <p>Всі інші нетрансформовані та ln-трансформовані фармакокінетичні параметри мали бути статистично проаналізовані за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA).</p> <p>Фіксованими факторами, включеними в цю модель, мали бути ефект в учасників (вкладений у послідовність), отримане лікування, період, у який воно проводилося, а також послідовність, в якій проводили кожне лікування.</p> <p>Довірчий інтервал 90% для експоненціальної різниці середніх значень LS між випробовуваним та референтним препаратом повинен був бути розрахований для ln-перетворених параметрів (співвідношення випробуваного до референтного препарату геометричних LS-значень). Оцінка</p>

біоеквівалентності повинна була проводитися відповідно до діапазону 80,00-125,00%.  
 Формула для оцінки коефіцієнта варіації всередині учасників мала бути:  $1 - MSE_e$ , де MSE – середньоквадратична похибка, отримана з моделі ANOVA перетворених ln-параметрів.  
 У тому випадку, якщо дослідження проводилось у двох або більше групах, і ці групи отримували дозування в різних клінічних місцях або в одному і тому же місці, але із суттєвим розділенням у часі (наприклад, з інтервалом у місяці), статистична модель буде відповідно модифікована для включення групового ефекту.  
 Якщо фармакокінетичний параметр не може бути визначений протягом одного періоду в учасника, тоді він буде виключений із цього конкретного статистичного порівняння.  
 На підставі даних від спонсорів було підраховано, що кількість учасників у 48 осіб мало бути достатнім для досягнення діапазону біоеквівалентності від 80,00 до 125,00% зі статистичною потужністю не менше 80%, також враховуючи відхилення навколо передбачуваного внутрішньосуб'єктного резюме та враховуючи можливість спостереження відсіву.

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

Вік	N	48
Середнє (SD)	40 ( 12)	
Медіана	36	
Min, Max	19, 64	
Стать [n(%)]	ЧОЛ	32 ( 66,7)
ЖІН	16 ( 33,3)	
Раса	БІЛА	44 ( 91,7)
НЕГРОЇДНА	3 ( 6,3)	
МОНГОЛОЇДНА	1 ( 2,1)	
Вага (кг) [1]	N	48
Середнє (SD)	71,9 ( 11,3)	
Медіана	70,9	
Min, Max	52,6, 104,8	
Зріст (см)	N	48
Середнє (SD)	170,4 ( 9,5)	
Медіана	171,3	
Min, Max	148,5, 189,0	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	N	48
Середнє (SD)	24,70	
Медіана	24,19	
Min, Max	19,29, 29,81	

20. Результати ефективності

Співвідношення геометричних LS-значень та відповідний 90% довірчий інтервал для C<sub>max</sub> та AUC<sub>T</sub> знаходились у допустимих межах від 80,00 до 125,00% як для некорегованого базового рівня, так і для поправки на нульовий рівень для некон'югованої урсодезоксихолевої кислоти.

21. Результати безпеки

Параметр	Випробуваний (N=47)	Референтний (N=44)
----------	---------------------	--------------------

Повідомлення про побічні реакції (n)	15	21
Учасники з як мінімум однією ПР [n(\$)]	11 (23,4)	12 (27,3)
Учасники з пов'язаною ПР [n(\$)] [1]	4 (8,5)	6 (13,6)
Повідомлення про серйозні ПР (n)	0	0
Учасники з як мінімум однією СПР [n(\$)]	0	0
Учасники з пов'язаною СПР [n(\$)] [1]	0	0
Летальні випадки [n(\$)]	0	0
Клас системи органів MedDRA	Випробуваний (N=47)	Референтний (N=44)
Учасники з як мінімум однією ПР [n(\$)]	11 (23,4)	12 (27,3)
Травма, отруєння і процедурні ускладнення [n(\$)]	4 (8,5)	5 (11,4)
Гематоми в місцях уколу [n(\$)]	2 (4,3)	2 (4,5)
Реакції в місцях уколу [n(\$)]	1 (2,1)	2 (4,5)
Біль в місцях уколу [n(\$)]	1 (2,1)	1 (2,3)
Порушення з боку ШКТ [n(\$)]	4 (8,5)	3 (6,8)
Діарея [n(\$)]	1 (2,1)	1 (2,3)
Дискомфорт у животі [n(\$)]	1 (2,1)	0
Вздуття в животі [n(\$)]	0	1 (2,3)
Болі в животі [n(\$)]	0	1 (2,3)
Нудота [n(\$)]	1 (2,1)	0
Висипи на слизовій оболонці рота [n(\$)]	1 (2,1)	0
Порушення з боку нервової системи [n(\$)]	3 (6,4)	1 (2,3)
Запаморочення [n(\$)]	1 (2,1)	1 (2,3)
Головний біль [n(\$)]	2 (4,3)	0
Загальні порушення та ускладнення в	1 (2,1)	1 (2,3)

	місці введення [n(\$)]		
	Слабкість [n(\$)]	1 (2,1)	0
	Почуття холоду [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Респіраторні, торакальні порушення та порушення у середостінні [n(\$)]	2 (4,3)	0
	Ринорея [n(\$)]	2 (4,3)	0
	Шкірні та підшкірні порушення [n(\$)]	0	2 (4,5)
	Еритреми [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Свербіж [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Висип [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Дослідження [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Зниження числа нейтрофілів [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Болі в спині [n(\$)]	0	1 (2,3)
	Випадки смерті або серйозних побічних реакцій відсутні		
22. Висновок (заключення)	<p>Представлені результати показують, що критерії для оцінки біоеквівалентності випробуваного і референтного препаратів були виконані. Співвідношення геометричних LS-значень та відповідний 90% довірчий інтервал для <math>C_{max}</math> та AUC<sub>T</sub> знаходились у допустимих межах від 80,00 до 125,00% як для некорегованого базового рівня, так і для поправки на нульовий рівень для некон'югованою урсодезоксихолевої кислоти. Тому випробуваний препарат <b>Урсокер</b><sup>®</sup>, капсули тверді, по 250 мг вважається біоеквівалентним референтному препарату <b>Урсофалк</b><sup>®</sup>, капсули тверді, по 250 мг після прийому дози у 500 мг в умовах голодування. Загалом випробувані препарати є безпечними та добре переносяться учасниками дослідження.</p>		

Представник Заявника  
(власника  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
Андрійченко Є. О.  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

