

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):	Урсовал® Лікарська форма та дозування: капсули по 250 мг
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, обґрунтувати Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загально доступна інформація).	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо	не вимагається для генеричного лікарського засобу

їх валідації	відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

довгострокові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) місцева переносимість	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) додаткові дослідження токсичності:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та

	українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загально доступна інформація).

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

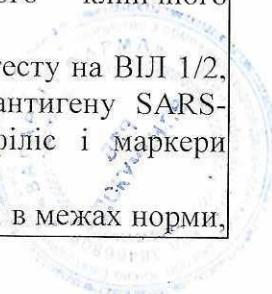
  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Перемот З.П.  
 (П.І.Б.)

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Урсовал® Лікарська форма та дозування: капсули по 250 мг				
2. Заявник	ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна				
3. Виробник	ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «УРСОВАЛ®», капсули по 250 мг (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) та «УРСОФАЛЬК», капсули по 250 мг (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина) в умовах одноразового прийому натще за участю здорових добровольців UDCA-BE				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	з 11. 12. 2023 р. по 26.01.2024 р. Дослідження складалось з періоду скринінгу (18 днів), 2-х періодів дослідження (кожний період тривав 4,5 доби) та періоду «відмивання», який складав 28 діб між періодами дослідження.				
8. Країни, де проводилося клінічне	Україна				

випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Було скриновано 40 добровольців, рандомізовано 36 здорових добровольців (чоловічої та жіночої статі, які відповідали критеріям включення).</p> <p>35 добровольці повністю завершили участь у випробуванні, 1 доброволець був виключений з дослідження II періоду у зв'язку з виникненням ПЯ (підвищення температури тіла), яке не пов'язане з досліджуваними препаратами.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Оцінка біоеквівалентності препаратів «УРСОВАЛ®», капсули по 250 мг (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) та «УРСОФАЛЬК», капсули по 250 мг (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, рандомізоване з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності при одноразовому прийомі натще одноразової дози кожного препарату</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років (включно).</li> <li>2. Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження.</li> <li>3. Індекс маси тіла (ІМТ) знаходиться в межах норми (<math>\geq 18,5 \text{ кг/м}^2</math> та <math>\leq 30 \text{ кг/м}^2</math>).</li> <li>4. Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 100 мм рт. ст. систолічного і 55 мм рт. ст. діастолічного (включно).</li> <li>5. Результати ультразвукового дослідження печінки, жовчного міхура, функція скорочення жовчного міхура без клінічно значимих змін.</li> <li>6. Результати флюорографії/рентгенографії органів грудної порожнини в межах норми (обстеження повинно бути проведено не більше ніж за 11 місяців до рандомізації).</li> <li>7. Згода здорового добровольця застосовувати клінічно підтвержені бар'єрні методи контрацепції протягом усього клінічного випробування.</li> <li>8. Негативний результат експрес-тесту на ВІЛ 1/2, експрес-тесту на визначення антигену SARS-CoV-2, аналізів крові на сифіліс і маркери гепатиту В і С.</li> <li>9. Результати аналізів крові та сечі в межах норми,</li> </ol>



	або відхилення оцінені відповідальним дослідником, як клінічно незначимі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	«УРСОВАЛ <sup>®</sup> », капсули по 250 мг (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) Препарати по 250 мг приймали добровольці натще перорально запиваючи 200 мл столової негазованої води кімнатної температури. Кожен доброволець прийме по 1 капсулі досліджуваного або референтного препарату однократно у періоді I та II відповідно до схеми рандомізації здорових добровольців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«УРСОФАЛЬК», капсули по 250 мг (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина) Препарати по 250 мг приймали добровольці натще перорально запиваючи 200 мл столової негазованої води кімнатної температури. Кожен доброволець прийме по 1 капсулі досліджуваного або референтного препарату однократно у періоді I та II відповідно до схеми рандомізації здорових добровольців.
15. Супутня терапія	В ході дослідження добровольцям заборонений самостійний прийом будь-яких лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ досліджуваного та референтного препаратів знаходиться в межах 0.8000-1.2500 (80.00%-125.00%) (оцінка біоеквівалентності повинна проводитись по даним, розрахованим після корекції концентрації аналіту на базовий рівень).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека буде оцінена за результатами оцінки ПЯ/ПР. Всі зафіксовані ПЯ/ПР будуть представлені в Заключному звіті у вигляді таблиць із зазначенням показників описової статистики: частота і частка в %. За розрахованими показниками описової статистики буде зроблено висновок про безпеку.
18. Статистичні методи	Статистична обробка фармакокінетичних даних буде проведена з використанням поправки на базовий рівень досліджуваної речовини. За результатами коригування значень концентрацій буде виконано наступне: - побудова профілів залежності концентрації аналіту в плазмі крові від часу для кожного здорового добровольця, для кожного препарату в прямих та напівлогарифмічних координатах; - визначення основних ФК параметрів: максимальної концентрації $C_{max}$ аналіту в плазмі крові та часу її досягнення $T_{max}$ , $AUC_{0-72}$ ; - розрахунок додаткових ФК параметрів: $K_{el}$ , $T_{1/2}$ ;

	<p>- розрахунок показників описової статистики для розрахованих ФК параметрів: n, середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, мінімальне значення, максимальне значення та медіана.</p> <p>Усі фармакокінетичні параметри будуть розраховані некомпаратментним методом (NCA) з використанням програми Phoenix WinNonlin (Certara L.P., США).</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> урсодезоксихолевої кислоти досліджуваного та референтного препаратів буде виконаний багатофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), базуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження у послідовності, період, препарат.</p> <p>При дисперсійному аналізі також буде показаний і оцінений рівень значущості фактору «Препарат*Група».</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності використовується метод, заснований на розрахунку 90% довірчих інтервалів, для співвідношення середніх геометричних значень T/R параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> для досліджуваного та референтного препаратів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років (включно).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність лікарського засобу не вивчалася</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Аналіз результатів обстеження 36 здорових добровольців, що прийняли участь у дослідженні біоеквівалентності лікарських засобів «УРСОВАЛ®», капсули по 250 мг (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) та «УРСОФАЛЬК», капсули по 250 мг (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина), свідчить про порівняльну безпеку, відсутність серйозних та небажаних ПР/ПЯ при одноразовому застосуванні натще вищезазначених препаратів.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>В дослідження було рандомізовано 36 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі, які відповідали всім вимогам критеріїв включення/невключення. 35 добровольців повністю завершили участь в випробуванні. 1 доброволець з РН 01 був виключений з випробування у зв'язку з розвитком ПЯ (підвищення температури тіла до 37.8 °C) несерйозного, короткотривалого, не пов'язаного з</p>

	<p>досліджуваними препаратами. Таким чином, завершили участь у дослідженні 35 добровольців, результати яких були включені в статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів після прийому препаратів УРСОВАЛ® та УРСОФАЛЬК середні значення основних констант фармакокінетики дозволили зробити висновок про доведення біоеквівалентності вищезазначених препаратів. Грунтуючись на результатах аналізу AUC0-72 і Стах урсодезоксихолевої кислоти можна зробити висновок, що препарат «УРСОВАЛ®», капсули по 250 мг (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) <b>біоеквівалентний</b> препарату «УРСОФАЛЬК», капсули по 250 мг (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина).</p>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (Підпис)  
Перемот В.П. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

