

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):	БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	✓ так      ні      якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Всього було проведено 6 доклінічних досліджень для оцінки трофічного ефекту вагінального введення (з одноразовою, багаторазовою або багаторазовою установкою доз) складів естріолового гелю, розроблених Italfarmaco S.A, на вагінальну атрофію щурів Wistar Han із оварієктомією, стандартної тваринної моделі вагінальної атрофії.
2) вторинна фармакодинаміка	
<p>У першому дослідженні після одноразового вагінального введення вагінальний трофічний ефект у щурів двох препаратів, розроблених Italfarmaco SA, з 0,005% і 0,002% естріолу (доза 12,5 мкг і 5 мкг, відповідно) був порівняним з референтним складом. Овестинон 0,1% (доза 125 мкг). Ефект був очевидним у всіх випадках з перших 48 годин і зберігався принаймні до 5-6-го дня (Lopez-Belmonte, 2003a/FCI-03-07-FT Study).</p> <p>У другому дослідженні п'ять складів гелю естріолу, розроблених Italfarmaco S.A, що містять зростаючі дози естріолу (дози 0,008, 0,08, 0,2, 2 і 20 мкг), застосовувалися як одноразове застосування. Дослідження продемонструвало дозозалежний вагінальний трофічний ефект на вагінальний епітелій. Ефект зберігається довше при більш високих випробуваних дозах. (Дослідження Лопес-Бельмонте, 2004a/FCI-04-07-FT).</p> <p>У третьому дослідженні вплив гелевих складів, розроблених Italfarmaco S.A, що містять різні дози естріолу (дози від 0,004 мкг до 2 мкг), на атрофію піхви після багаторазового застосування протягом 15 днів. Нові склади, крім того, що містять набагато меншу кількість естріолу, ніж референтна</p>	

	<p>форма (Овестинон 0,1%), показали, що здатні викликати подібні трофічні ефекти на вагінальний епітелій. Лопес-Бельмонте, 2004b/FCI-04-11-FT Дослідження.</p> <p>У четвертому дослідженні дві форми естріолу, розроблені Italfarmaco SA, що містять різні дози естріолу (0,0002%, 0,01 мкг і 0,002%, доза 0,1 мкг), були перевірені на їх вплив на трофіку піхвового епітелію в порівнянні з Овестиноном 2,9% (0,1%) (0,1%). мкг естріолу) і колпотрофін 1% (58 мкг промєстріенте). Лікування було перевірено в чотири етапи: через 15 днів після щоденного лікування, 15 днів після двотижневого лікування, 15 днів після щотижневого лікування та 15 днів після останнього лікування. Результати показали, що повторне інтравагінальне введення двох гелів, розроблених Italfarmaco S.A., спричинило подібний трофічний ефект на вагінальний епітелій, що й у обох випробуваних референтних препаратів, які містили набагато більшу кількість естріолу. Лопес-Бельмонте, 2005a/FCI-05-05-FT Дослідження.</p> <p>Нарешті, в останніх двох дослідженнях порівнювалися властивості гелевих складів, розроблених Italfarmaco S.A. (0,0002% та 0,002% у 2005 році; 0,005% у 2006 році) з Овестиноном 0,1% щодо їх трофічної дії на вагінальний епітелій та епітелій матки. Обидва дослідження дійшли висновку, що гелі Italfarmaco мають трофічну дію на вагінальний епітелій, і ефект був подібний до референтного препарату, який містить набагато більший вміст естріолу. (Lopez-Belmonte (2005d) FCI-05-03-FT; Lopez-Belmonte. 2006a/FCI-06-03-FT Дослідження).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Взаємозв'язок між лікуванням естрогенами та раком ендометрію спонукав до переоцінки ризиків і переваг використання різних естрогенів у лікуванні симптомів менопаузи.</p> <p>Для оцінки потенційного впливу гелів естріолу Італфармако на епітелій матки було проведено два дослідження. У двох дослідженнях порівнювали здатність гелевих складів, розроблених Італфармако С.А, 0,0002% і 0,002% у 2005 році та 0,005% у 2006 році, з Овестиноном 0,1% щодо їх трофічного впливу на вагінальний епітелій та епітелій матки. Обидва дослідження дійшли висновку, що гелі Італфармако викликають чітку трофічну дію на тканини піхви шурів, не викликаючи значного трофічного впливу на тканини матки. Навпаки, референтний склад Ovestinon® викликає трофічні ефекти на обидва типи тканин (Lopez-Belmonte (2005d) FCI-05-03-FT; Lopez-Belmonte. 2006a/FCI-06-03-FT Study ).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методика та звіти щодо їх валідації	Не застосовується.
2) всмоктування	Абсорбцію оцінювали в кількох доклінічних дослідженнях. Введення гелів естріолу, розроблених ІТАЛФАРМАКО С.А., що містять 0,005% і 0,002% продемонструвало системну абсорбцію з максимальними рівнями в плазмі через 30 хвилин після введення. Рівні естріолу значно знижувалися через 8

	годин після введення і були невідрізні від контрольних рівнів через 24 години (FCI-03-07 -FT Лопес-Бельмонте (2003a). Подібні результати були отримані в дослідженні FCI-04-07-FT López-Belmonte (2004a), в якому спостерігається тенденція до збільшення C <sub>max</sub> і AUC зі збільшенням дози естріолу.
3) розподіл	Після 7 та 15 днів повторного введення гелів естріолу, розроблених Italfarmaco S.A. (0,002% та 0,0002%), накопичення естріолу в матці щурів не спостерігалось. Проте спостерігалось значне накопичення естріолу в матці тварин, які отримували референтний препарат (Овестинон® 0,1%). Такі результати відсутності акумуляції естріолу у тканинах матки при нанесенні нових рецептур, розроблених компанією ІТАЛФАРМАКО С.А., Іспанія, чітко відповідають відсутності загального трофічного маткового ефекту цих рецептур (гель, що містить 0,002% та 0,0002% естріолу), в той час як референтний препарат Ovestinon® 0,1% викликав чіткий матковий трофічний ефект, що був особливо помітний через 15 днів лікування ( <i>Lopez-Belmonte, 2005a/ FCI-05-05-FT</i> ).
4) метаболізм	Не застосовується.
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується.
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	<p>Було проведено два дослідження для оцінки місцевої переносимості гелів естріолу, розроблених Italfarmaco S.A. Дослідження переносимості на шкірі проводили на морських свинках. Дослідження показало, що значних шкірних реакцій не спостерігалось через 48 годин або через 72 години після місцевого застосування гелевих складів, що містять 0,002% та 0,005% естріолу. Зрештою, тестові склади, розроблені Italfarmaco S.A., Іспанія (0,002% або 0,005% гелю естріолу), не викликають сенсibiliзації шкіри морської свинки (Lopez-Belmonte, 2005b).</p> <p>Місцеву вагінальну переносимість було перевірено на новозеландських кроликах-альбіносах. Дослідження показало, що після вагінального застосування нового гелю, розробленого Italfarmaco S.A., Іспанія, що містить 0,002% або 0,005% естріолу, протягом 5 днів поспіль не спостерігається роздратування піхви (Lopez-Belmonte, 2006c).</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується.
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Компанія ІТАЛФАРМАКО С.А., Іспанія сприяла проведенню декількох доклінічних досліджень нових рецептур гелю вагінального. Проведення доклінічних даних достатньо для підтвердження безпеки та ефективності нової рецептури гелю вагінального для лікування вагінальної атрофії. У новій рецептурі гелю вагінального розробленою компанією ІТАЛФАРМАКО С.А., Іспанія не було виявлено жодних значущих побічних ефектів.</p> <p>Загалом, естріол є добре вивченою хімічною речовиною, а допоміжні речовини, які входять до складу нової рецептури гелю вагінального, використовуються у багатьох рецептурах лікарських засобів і за висновком Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США), вони «в цілому, визнані безпечними», тому подальші доклінічні дослідження не вважалися необхідними.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 Романюк С.Р.  
 \_\_\_\_\_  
 (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)	БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г
2. Заявник	ІТАЛФАРМАКО, С.А., Сан Рафаель 3, 28108, Алкобендас, Мадрид, Іспанія
3. Виробник	ІТАЛФАРМАКО, С.А., Сан Рафаель 3, 28108, Алкобендас, Мадрид, Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльна фармакокінетика та попередня ефективність двох актуальних вагінальних складів естріолу з референтним препаратом (Овестинон® 500 мкг/0,5 г, Органон) у здорових добровольців. Кодований номер клінічного випробування: ІТГЕ-2026-С1
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.07.2006 року по 27.12.2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 70 жінок фактична: 43 жінки
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці фармакокінетичного профілю і попередніх даних щодо безпеки та ефективності двох нових вагінальних препаратів естріолу низької концентрації, що містять 0,002% (Т1) і 0,005%

	<p>(T2) естріолу, в порівнянні з препаратом Овестинон 500 мкг/0,5 г (R) та плацебо (P).</p> <p>Первинна кінцева точка: оцінка системної абсорбції естріолу після одноразового прийому і 21-денного багаторазового введення T1, T2 і R.</p> <p>Вторинні кінцеві точки: попередня порівняльна ефективність, переносимість та безпека досліджуваних рецептур в порівнянні з вихідним препаратом і плацебо; описова фармакінетика естріолу після введення одноразової дози та 21 дня введення багаторазової досліджуваної дози і вихідних препаратів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове дослідження, рандомізоване, плацебо-контрольоване, паралельна група.
12. Основні критерії включення	<p>Жінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у яких менопауза з часом аменореї <math>\geq 2</math> років, або внаслідок природної, або хірургічної менопаузи (двостороння овариєктомія).</li> <li>- 55-70 років; індекс маси тіла 18-30 кг/м<sup>2</sup>; артеріальний верхній тиск: 100-139 мм рт. ст., нижній: 50-89 мм рт. ст., частота ударів серця 50-90 уд/хв (вимірюється після 5 хв відпочинку у сидячому положенні); без клінічно значущих відхилень на ЕКГ;</li> <li>- у яких відсутні клінічно значущі відхилення;</li> <li>- у яких клінічно значущі лабораторні показники вказують на соматичні захворювання;</li> <li>- у яких не встановлена та не передбачається гіперчутливість до активного принципу та/або інгредієнтів препарату;</li> <li>- у яких відсутні випадки анафілактичного шоку на ліки або алергічних реакцій в цілому, що не відповідають анамнезу ниркової, печінкової, серцево-судинної, дихальної, шкірної, гематологічних, ендокринних або неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати вивченню, а також, відсутні випадки злоякісної пухлини у статевому апараті, молочних залозах чи печінки;</li> <li>- у яких відсутня гіперплазія ендометрії (товщина ендометрії &lt; 4 мм, що виявлено під час трансвагінального ультразвукового дослідження), венозні тромбоемболічні порушення (глибокий тромбоз вен чи легенева емболія), вагінальна кровотеча невідомої етіології, порфірія, важка печінкова недостатність, гостре чи хронічне порушення функції печінки, холестатична жовтуха, артеріальна гіпертонія, церебрально-васкулярна травма чи тяжка депресія, цукровий діабет, отосклероз, мігрень чи сильні головні болі, епілепсія, астма;</li> <li>- у яких не було жодного фармакологічного лікування протягом 2 тижнів до початку дослідження, у тому числі препаратів, що продаються без рецептів, які науковець може розглядати як такими, що впливають на обґрунтованість дослідження, зокрема, відсутня замісна гормонотерапія протягом 3 місяців до скрінінгового візиту;</li> <li>- у яких внутрівагінальне лікування не проводилось протягом 3 місяців до початку проведення дослідження, а також відсутня участь у оцінці лікарського препарату протягом 3 місяців до початку проведення дослідження;</li> <li>- у яких донорство крові не проводилось протягом 3 тижнів до початку проведення дослідження;</li> <li>- у яких відсутні випадки, пов'язанні з наркотиками, алкоголем (&gt;1 напій на добу) чи з зловживанням куріння (&gt;10 сигарет в день); аномальні дієти (&lt;1600 чи &gt;3500 ккал/день) чи суттєві зміни у звичному режимі харчування протягом 4 тижнів до початку дослідження;</li> <li>- які здатність усвідомлювати повну картину та мету дослідження, у тому числі можливі ризики та побічні ефекти;</li> </ul>

	<p>- які здатність співпрацювати з дослідником та дотримуватись вимог усього дослідження;</p> <p>- які підписали інформовану згоду до включення в дослідження.</p>							
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>T1: вагінальний гель з естріолом 0,002% (гель вагінальний, 20 мкг/г), компанії "Італфармако", серія: 01, термін придатності: листопад 2007 року.</p> <p>T2: вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г), компанії "Італфармако", серія: 02, термін придатності: листопад 2007 року.</p>							
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>R: вагінальний крем Овестинон® 500 мкг/0,5 г, компанії "Органон", Іспанія. Партія: 422440А, термін придатності: листопад 2008 року</p> <p>P: плацебо, підібране по естріолу. Партія: 3, термін придатності: жовтень 2007 року</p>							
15. Супутня терапія	Відсутня							
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні критерії: AUC<sub>0-t</sub> після одноразового введення дози; AUC<sub>SS</sub> після 21-денного багаторазового введення доз препаратів T1, T2 та R трьома групам по 12 добровольців у кожній.</p> <p>Вторинні критерії: цитологічні параметри після одноразового прийому і 21-х днів багаторазового прийому препарату T1, T2, R або P двома групами по 12 добровольців (T2, R), одна група з 13 добровольців (T1) або одна група з 6 добровольців (P); параметри ефективності; C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-</sub>, AUC<sub>extra</sub>, T<sub>1/2</sub>, MRT після одноразового введення, а C<sub>SSmax</sub> C<sub>SSmin</sub> та T<sub>SSmax</sub> після лікування протягом 21 дня з багаторазовим прийомом препаратів T1, T2 і R для трьох груп по 12 добровольців у кожній.</p>							
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти, показники місцевої переносимості, показники життєдіяльності (кров'яний тиск, частота серцебиття), ЕКГ, звичайні лабораторні показники.							
18. Статистичні методи	<p>Дані та виміряні параметри в цьому дослідженні були описані з використанням класичної статистики: середнє значення, SD, CV ( % ), мінімальні і максимальні значення (для кількісних змінних) і по частотах (якісні змінні). Відсутні дані були оцінені як " відсутні значення".</p> <p>Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення SAS версії 9.1.2 для Windows. Статистичні порівняння фармакокінетичних даних проводилися з використанням перевіреного програмного забезпечення Kinetica™ версії 4.4, корпорація Thermo Electron, США. Дані AUC (площа під кривою "концентрація-час") (первинні змінні) порівнювалися між методами лікування з використанням ANOVA і тесту Тьюкі або, у випадку відсутності нормального стану, тесту Крускала-Уолліса і тесту рангової суми Вілкоксона.</p>							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки в постменопаузі різного віку та раси.							
20. Результати ефективності	<p>Середні (±SD) ФК-параметри естріолу після одноразового місцевого застосування T1, T2 і R наведені в таблиці нижче:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>C<sub>max</sub> (pg/ml) Dose corrected</th> <th>T<sub>max</sub> (h)</th> <th>AUC<sub>0-t</sub> (pg/ml×h) Dose corrected</th> <th>AUC (pg/ml×h) Dose corrected</th> <th>t (h)</th> <th>MRT (h)</th> </tr> </thead> </table>	Treatment	C <sub>max</sub> (pg/ml) Dose corrected	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (pg/ml×h) Dose corrected	AUC (pg/ml×h) Dose corrected	t (h)	MRT (h)
Treatment	C <sub>max</sub> (pg/ml) Dose corrected	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (pg/ml×h) Dose corrected	AUC (pg/ml×h) Dose corrected	t (h)	MRT (h)		

T1	60.57±27.21	1.29±0.89	171.65±80.18	194.29±73.81	1.59±0.82	3.99±3.33
T2	106.40±63.01	2.38±1.23	406.75±199.53	461.53±176.88	1.65±0.82	4.57±2.59
R	210.06±82.36	3.04±1.10	1221.97±549.06	1431.21±807.57	2.52±2.30	5.79±3.38

AUC0-t, розрахований для T2, як і очікувалося, був 2,37 рази AUC0-t, розрахований для T1, оскільки введена доза T2 була 2,35 рази дози T1. AUC0-t, розрахована для референтної форми, становила 3,01 рази T2 AUC0-t, тоді як співвідношення (R/T2) введених доз естріолу становило 10,85. На 21 день (останнє введення препарату) ФК-аналіз повторили. Загалом рівні естріолу в плазмі були нижчими на 21-й день порівняно з 1-м днем з піковими концентраціями 13,77±8,03, 22,80±15,78 та 89,95±38,55 пг/мл, досягнутими на 2,17±0,94, 3,25±1,14 год ± 0,14 та через 3-7 год. для T1, T2 і R відповідно. Результати статистичного аналізу за основним параметром (AUC) показали, що різниця між кожним із досліджуваних складів (T1 або T2) та препаратом R була значною як на 1-й день (порівняння AUC0-t), так і на 21-й день (порівняння AUCss), як і очікувалося, оскільки різні дози естріолу призначалися в різних групах лікування.

При розгляді кількісних даних про ефективність вагінальні цитологічні мазки показали помітне поліпшення показника дозрівання на 22-й день порівняно з 0-м днем у трьох групах жінок у постменопаузі, які отримували активні методи лікування за допомоги T1, T2 і R. Крім того, всі активні методи лікування відрізнялися від плацебо, а відмінності щодо зміни величини дозрівання епітелію піхви серед них виявлено не було.

Цитологічні якісні результати показують в цілому ефект естрогену після лікування трьома активними препаратами T1, T2 і R зі зменшення частоти атрофічної тканини і збільшення частоти від слабoproліферативної до високоproліферативної тканини.

У групі плацебо не спостерігалось ефекту естрогену. Результати суб'єктивної ефективності показали поліпшення симптомів сухості піхви і болю під час статевого акту, хоча інтенсивність цих симптомів також була досить низькою на початку дослідження.

### 21. Результати безпеки

Профіль безпеки чотирьох препаратів був схожим. Ніякого впливу лікування на місцеву переносимість, показники життєдіяльності, ЕКГ та лабораторні показники не спостерігалось. 17 несприятливих реакцій на застосування ліків були виявлені під час дослідження у 3 активних групах (T1, T2 і R), з яких 15 несприятливих реакцій вважалися пов'язаними з лікуванням. Найбільш поширеною несприятливою реакцією був свербіж в місці нанесення. Всі несприятливі реакції або легкої, або помірної інтенсивності, а їх результатом було усунення порушень.

### 22. Висновок (заключення)

Профіль безпеки препаратів компанії ІТАЛФАРМАКО С.А., Іспанія: T1 - вагінальний гель з естріолом 0,002% (гель вагінальний, 20 мкг/г) та T2: вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) вельми сприятливий, оскільки системний вплив естріолу після повторного введення практично незначний. Обидва препарати мають однакове значення з точки зору безпеки, оскільки їх системний вплив після повторного введення був статистично невиявним і надзвичайно низьким. Крім того, системний вплив був значно нижче, ніж після введення Овестинона.

Хоча системна абсорбція була різною серед трьох активних препаратів, T1, T2 і R, але вони продемонстрували аналогічне поліпшення значення дозрівання на 22-й день у порівнянні з 0-м днем, що вказує на аналогічний вплив на піхву. У групі плацебо не спостерігалось жодних змін у порівнянні з вихідним рівнем значень дозрівання. Якісно зменшена частота атрофічних тканин трьох активних препаратів спостерігалась збільшенням частоти від слабoproліферативної до сильно проліферативної тканини.

Профіль побічних ефектів чотирьох препаратів був схожим. Ніякого впливу лікування на місцеву переносимість, показники життєдіяльності, ЕКГ та



лабораторні показники не спостерігалося. Істотної різниці в частоті несприятливої реакції на застосування препаратів не спостерігалося. Загальна прийнятність була надзвичайно хорошою для всіх досліджуваних методів лікування, а співвідношення користі і ризику є вельми сприятливим.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Рацак С.Р.  
\_\_\_\_\_  
(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)	БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г
2. Заявник	ІТАЛФАРМАКО, С.А., Сан Рафаель 3, 28108, Алкобендас, Мадрид, Іспанія
3. Виробник	ІТАЛФАРМАКО, С.А., Сан Рафаель 3, 28108, Алкобендас, Мадрид, Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження з паралельними групами для визначення ефективності та безпеки нової рецептури естріолу з низькою концентрацією (0,005%) для вагінального застосування, для лікування постменопаузальної вагінальної атрофії.  Кодований номер клінічного випробування: ITFE-2026-C2 Європейська база даних клінічних досліджень №: 2007- 003399-20
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 25.01.2008 року по 23.02.2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 167 жінок фактична: 167 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Клінічне випробування призначене для визначення ефективності та безпеки нового препарату з низькою концентрацією естріолу 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) для застосування

	<p>вагінальним шляхом при лікуванні атрофії піхви під час постменопаузи.</p> <p>Основною метою дослідження було: оцінити ефективність вагінального гелю з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) шляхом оцінки зміни величини дозрівання епітелію піхви після 12 тижнів лікування.</p> <p>Другорядними цілями були: визначити зміну рН піхви, а також симптоми і ознаки, що вказують на атрофію піхви після 12 тижнів лікування. Вивчивши зміну дозрівання епітелію піхви, рН, а також симптоми і ознаки, що вказують на атрофію піхви, після початкового періоду спостереження в 3 тижні.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Метод довільного вибору в умовах подвійної анонімності з контролем по плацебо, комплексне дослідження з паралельною групою.
12. Основні критерії включення	<p>Жінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у яких менопауза з часом аменореї <math>\geq 2</math> років, або внаслідок природної, або хірургічної менопаузи (двостороння оваріектомія).</li> <li>- у яких є наявність симптомів та ознак атрофії слизової оболонки піхви, включаючи, як мінімум, в якості симптому сухість піхви разом з принаймні однією підтвердженою ознакою захворювання.</li> <li>- які як симптоми вказували сухість піхви, свербіж, печіння, диспареунію, дизурію або будь-який інший симптом, який вважається пов'язаним з наявністю атрофії піхви.</li> <li>- у яких, під час гінекологічного огляду за допомогою дзеркала було виявлено стоншену слизову оболонку піхви або загасання складок, суху, тендітну і бліду слизову оболонку піхви, наявність петехій або будь-яку іншу ознаку, яку лікар визнав як таку, що вказує на наявність атрофії піхви.</li> <li>- яким мамографію проводили протягом одного року до моменту включення в дослідження.</li> <li>- які здатні зрозуміти характер і мету дослідження, співпрацювати і відповідати вимогам дослідження.</li> <li>- які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо.
15. Супутня терапія	Відсутня супутня терапія.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна величини дозрівання, цитологічного параметра, що вказує на ступінь атрофії слизової оболонки піхви, після 12 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> <li>- Зміна рН піхви після 12 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> <li>- Зміна індивідуальних ознак і симптомів атрофії піхви після 12 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> <li>- Зміна значення дозрівання після 3 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> <li>- Зміна рН піхви після 3 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> <li>- Зміна індивідуальних ознак і симптомів атрофії піхви після 3 тижнів лікування по відношенню до вихідного значення.</li> </ul>

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Побічні ефекти;</li> <li>- Фізичний огляд;</li> <li>- Гінекологічне обстеження;</li> <li>- Гематологія і аналізи сечі;</li> <li>- Зміни в супутньому лікуванні;</li> <li>- Прийнятність лікування;</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Списки вихідних даних були зведені в таблицях. Графіки та статистичні тести були згенеровані за допомогою програми SAS версії 9.1. Спеціальні непараметричні тести були проведені за допомогою Proc-StatХact 9® від ©Cytel Software.</p> <p>Рівень значущості всіх статистичних тестів був встановлений на рівні 0,05. Аналіз ефективності був проведений на жінках з призначеним лікуванням і додатково на жінках за протоколом. Аналіз безпеки було проведено на жінках з призначеним лікуванням. Середні значення відмінностей між вихідним і кінцевим дозрівання епітелію піхви у групах, які приймали вагінальним гель з естріолом 0,005% і плацебо порівнювали за допомогою рангового тесту Вілкоксона, щоб визначити можливу перевагу лікування вагінальним гелем з 0,005% естріолом порівняно з введенням плацебо. Безперервні змінні були описані у кількості пацієнтів з допустимими значеннями, середнім значенням, стандартним відхиленням, медіаною, мінімумом і максимумом в обох групах. Змінні з асиметричним розподілом частот були описані з використанням медіан та їх процентилів 25-75. Всі змінні ефективності та безпеки були проаналізовані на основі підходу "допустимого випадку", тобто відсутні дані (наприклад, для відсіву) не були замінені. Базові характеристики кожної групи були узагальнені описово.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки в постменопаузі різного віку та раси.
20. Результати ефективності	<p>0,005% вагінальний гель естріолу (БЛІССЕЛ, вагінальний гель, 50 мкг/г) спричинив значне покращення показника дозрівання слизової оболонки піхви через 3 та 12 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє значення дозрівання було значно вищим у групі естріолу порівняно з плацебо (65,4 і 41,9 відповідно, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Значення дозрівання після 3 тижнів лікування також значно покращилося в групі естріолу порівняно з плацебо (76,4 і 41,6 відповідно, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>У цьому дослідженні зміну значення дозрівання піхви на 12 тижні лікування вивчали як первинну кінцеву точку. Також оцінювали інші показники вагінального стану. Результати для первинної кінцевої точки, зміна значення дозрівання від вихідного рівня до 12-го тижня, показують дуже значущу перевагу естріолу порівняно з плацебо, оскільки середня зміна від вихідного рівня становила 26,9 у групі естріолу та 3,2 у групі плацебо (<math>p &lt; 0,001</math>). Середня зміна від вихідного рівня після 3 тижнів щоденного прийому також була значно більшою в групі естріолу (37,9) порівняно з плацебо (3,6), (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Вагінальний гель з естріолом 0,005% призвів до значного поліпшення показників дозрівання слизової оболонки піхви після 3 і 12 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє значення дозрівання було значно вище в групі естріолу в порівнянні з плацебо (65,4 і 41,9, відповідно, <math>p &lt; 0,001</math>). Значення дозрівання після 3 тижнів лікування також було значно покращено в групі, яка</p>

приймала естріол порівняно з плацебо (76,4 і 41,6 відповідно,  $p < 0.001$ ). У цьому дослідженні зміна величини матурації піхви на 12-му тижні лікування було вивчено в якості первинної кінцевої точки. Були також оцінені інші показники стану піхви: зміна величини матурації на 3-му тижні, зміна рН піхви на 3-й і 12-й тижнях і зміна різних симптомів і ознак атрофії піхви на 3-й і 12-й тижнях були вивчені в якості вторинних кінцевих точок. Результати для первинної кінцевої точки, зміни значення матурації від вихідного рівня до 12-го тижня, показують досить значну перевагу естріолу в порівнянні з плацебо, оскільки середня зміна від вихідного рівня склала 26,9 в групі естріолу і 3,2 в групі плацебо ( $p < 0.001$ ). Середня зміна від вихідного рівня після 3 тижнів щоденного прийому також було значно збільшена в групі естріолу (37,9) порівняно з плацебо (3,6), ( $p < 0.001$ ).

Вагінальне введення вагінального гелю з естріолом значно покращує значення рН слизової оболонки піхви. Середня зміна від вихідного рівня до 12-го тижня була значно більшою в групі, яка приймала естріол, в порівнянні з тим, що спостерігалася в групі плацебо (середня зміна -1,2 і -0,4 відповідно;  $p < 0.001$ ). Середня зміна від початкового рівня до 3-го тижня також була значно вищою в групі, яка приймала естріол, порівняно з тим, що спостерігалася в групі плацебо (середні зміни -1,4 і -0,3 відповідно,  $p < 0.001$ ).

Для оцінки відмінностей у симптомах і ознаках респонденти визначалися як пацієнти, у яких спостерігалася поліпшення або лікування від симптому або ознаки, які були присутні на вихідному рівні. Поліпшення визначалося як зміна від важкої до середньої або легкої інтенсивності або зміна від середньої до легкої інтенсивності. Лікування визначалося як перехід від важкої, помірної або легкої інтенсивності до відсутності симптому або ознаки.

Оцінка симптомів пацієнта показала середнє поліпшення всіх вивчених симптомів в обох групах. Однак, у більшій частки пацієнтів в групі, яка приймала естріол, спостерігалася поліпшення всіх симптомів і в більшій ступеня в порівнянні з плацебо. У групі, яка приймала естріол, також було більше респондентів за більшістю ознак атрофії піхви і в обидва рази під час оцінки, на 3 - й і 12-му тижні. На 12-му тижні в групі, яка приймала естріол, було більше респондентів на сухість піхви, оскільки 88,2% пацієнтів відповіли на лікування порівняно з 66,7% у групі плацебо ( $p = 0,001$ ). На 3-му тижні 82,9% пацієнтів відповіли на терапію з групи, яка приймала естріол, і 70,6% з групи плацебо. Хоча порівняння між групами не досягло статистичної значущості на 3-му тижні, постерігалася тенденція до переваги по естріолу ( $p = 0,078$ ).

Було продемонстровано, що вагінальне лікування естріолом поліпшило диспареунію. Відповідь була очевидна на 3-му тижні і зберігалася протягом усього дослідження. Перевага естріолу в порівнянні з плацебо була продемонстровано через три тижні щоденного лікування, як 87,6% пацієнтів в групі, яка приймала естріол, і 68,9% у групі плацебо скаржились на болючий статевий акт на 3 тижні ( $P = 0,009$ ), тоді як результат в динаміці ефективності був помічений на 12 тижні (86,5% і 75% респондентів, приймаючих естріол і плацебо відповідно;  $p = 0.095$ ).

Що стосується свербіння, 88% пацієнтів відповіли в групі, яка приймала естріол, і 64,3% у групі плацебо на 3-му тижні ( $p = 0,013$ ), в той час як істотні відмінності між групами були виявлені на 12-му

	<p>тижні (83% і 82,1% респондентів відповідно). Найбільш тривожним симптомом, про який повідомили пацієнти обох груп, була сухість піхви, за якою слідувала диспареунія. Тенденція до переваги естріолу у порівнянні з плацебо була продемонстрована при оцінці реакції на найбільш тривожний симптом на 3-му тижні (<math>p=0,10</math>) і на 12-му тижні (<math>p=0,09</math>). Перевага естріолу в порівнянні з плацебо була також продемонстрували поліпшення або виліковування ознак: крихкість слизової оболонки в 3 тижні (<math>p=0,002</math>) і 12 (<math>p=0,006</math>); сплюснення складок на 3 тижні (<math>p&lt;0,001</math>) і 12 (<math>p&lt;0,001</math>); сухість слизової оболонки на 3 тижні (<math>p&lt;0,001</math>); і блідість слизової оболонки на 12 тижні (<math>p&lt;0,001</math>). Тенденція до статистичної переваги естріолу спостерігалася також при оцінці наявності петехій в слизовій оболонці піхви (<math>p=0,08</math>). Загалом 88% пацієнтів у групі, яка приймала естріол, та 84% пацієнтів у групі плацебо оцінили простоту введення і чистоту продукту як відмінні або хороші в кінці лікування. Думка пацієнта про ефективність лікування була оцінена як відмінна або хороша 74% пацієнтами у групі, яка приймала естріол, та 43% пацієнтів у групі плацебо (<math>p&lt;0,001</math>).</p>
21. Результати безпеки	<p>43,7% жінок зазнали принаймні один побічний ефект. Не було виявлено суттєвих відмінностей в частоті несприятливих реакцій між двома групами. Більшість побічних ефектів мали помірну інтенсивність. Повідомлялося лише про один серйозний побічний ефект (грижа гомілки), який не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Несприятливі реакції, імовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, спостерігалися у 8,8% жінок (<math>n=10</math>) у групі, яка приймала естріол, та у 13,2% (<math>n=7</math>) жінок у групі плацебо. Всі несприятливі реакції, імовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, мали помірну інтенсивність, за винятком двох пацієнтів з помірною несприятливою реакцією у групі плацебо і одного пацієнта з важкою несприятливою реакцією в групі, яка приймала естріол. Найбільш частим побічним ефектом, імовірно пов'язаним з лікуванням, був свербіж, спостерігався у 7 жінок у групі, яка приймала естріол, (2 вульвовагінальний свербіж, 1 генітальний свербіж, 2 свербіж в місці застосування, 1 свербіж і 1 пруріго) і у 2 жінок у групі плацебо (1 генералізований свербіж та 1 пруріго). Під час дослідження не було виявлено помітних змін середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або маси тіла. Протягом усього дослідження не спостерігалася жодних клінічно значущих змін лабораторних показників.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати цього дослідження показали, що вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) високоефективний при лікуванні вагінальної атрофії в постменопаузі, викликаючи клінічно значущі поліпшення у всіх вивчених змінних. Було доведено, що досліджуваний препарат забезпечує істотне зниження кількості естріолу без шкоди для ефективності: при збереженні ефективності гормональне навантаження різко знижується. Перевага над плацебо була чітко продемонстрована щодо реверсії цитологічної атрофії піхви після 12 тижнів терапії, яка була основною кінцевою точкою дослідження. Крім того, перевага вагінального гелю з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) порівняно з плацебо була продемонстрована для більшості вивчених вторинних кінцевих</p>

точок, об'єктивних та суб'єктивних. Необхідно підкреслити ефективність вагінального гелю з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) щодо сухості піхви. Сухість піхви була названа найбільш тривожним симптомом найбільшою групою пацієнтів, стан якої був від помірної до важкої майже у всіх пацієнток. У цьому складному сценарії більшість пацієнтів продемонстрували клінічну реакцію, і перевага над плацебо було досить значною в кінці лікування. В цілому, ефективність лікування вагінальним гелем з естріолом була визнана відмінною або хорошою більш ніж у 75% жінок. При оцінці цієї змінної була виявлена досить істотна різниця в порівнянні з плацебо. Вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) продемонстрував дуже сприятливий профіль безпеки, який базується на оцінці лабораторних показників побічних явищ і показників життєдіяльності. Це очікуваний висновок, оскільки естріол є відомою молекулою з добре встановленим профілем безпеки, подібні препарати, які наразі використовуються для інтравагінального застосування, що містить естріол, продемонстрували свою внутрішньоматкову безпеку в клінічній практиці протягом багатьох років і, головне, вагінальний гель з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) забезпечує ультра низьку дозу під час застосування, що в 10 разів нижче, ніж в аналогічних продуктах, які продаються в Європі. Ґрунтуючись на спостереженнях, представлених і обговорених вище, можна зробити висновок, що співвідношення користі і ризику вагінального гелю з естріолом 0,005% (БЛІССЕЛ, гель вагінальний, 50 мкг/г) є вельми сприятливим.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
(підпис)  
Романенко С.Р.  
(П.І.Б.)

