

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 №16-04050-G1 від 7 лютого 2017 року

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G4
2) токсичність у разі повторних введень	Представлено у звіті №16-04050-G7

-3) генотоксичність: in vitro	Представлено у звітах №16-04050-G5 та №16-04050-G6
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується

лікарська залежність	Не стосується																														
токсичність метаболітів	Не стосується																														
токсичність домішок	Не стосується																														
інше	<p>Дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> (Toxikon 16-04050-G1, додаток 1 п. 4.2.3.7.7. модуля 4) проведене на клітинах L929 фібробластів миші, що зазнали впливу екстрактів плацебо в повному мінімумі необхідного середовища з 10% фетальною бичачою сироваткою (повне/complete MEM). Досліджуваний зразок екстрагували протягом 24 ± 2 годин при 37 ± 1 °C. Негативний та позитивний контролі готували так само. Позитивним контролем була натуральна гума, а негативним - сферичний біосумісний пластик. В подальшому негативний контроль додавали у дослідження як повне MEM, що не застосовували для екстракції. У таблиці представлено схему дослідження.</p> <p style="text-align: center;">Таблиця Схема дослідження</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Зразок</th> <th>Кількість</th> <th>Носій</th> <th>Об'єм</th> <th>Співвідношення</th> <th>Час/температура</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дослідний</td> <td>19,47 см²</td> <td>Повне MEM</td> <td>6,5 мл</td> <td>3 см²/мл</td> <td>24±2 години при 37 °C</td> </tr> <tr> <td>Позитивний контроль</td> <td>30 см²</td> <td>Повне MEM</td> <td>10 мл</td> <td>3 см²/мл</td> <td>24±2 години при 37 °C</td> </tr> <tr> <td>Негативний контроль</td> <td>30 см²</td> <td>Повне MEM</td> <td>10 мл</td> <td>3 см²/мл</td> <td>24±2 години при 37 °C</td> </tr> <tr> <td>Необроблений контроль</td> <td>-</td> <td>Повне MEM</td> <td>10 мл</td> <td>3 см²/мл</td> <td>24±2 години при 37 °C</td> </tr> </tbody> </table> <p>Підтримуюче середовище для клітин L929, вирощених у 96-лункових планшетах замінено на 100% (чисті) екстракти досліджуваних і контрольних виробів у 6 повторях, і клітини інкубували протягом 24-26 годин при 37 ± 1 °C. Життєздатність клітин після впливу екстрактів була вимірюється через їх здатність поглинати життєво важливий барвник нейтральний червоний. Це барвник додавали до клітин, щоб активно включитися в життєздатні клітини. Кількість життєздатних клітин корелює з інтенсивністю кольору визначається фотометричними вимірюваннями після екстракції.</p>	Зразок	Кількість	Носій	Об'єм	Співвідношення	Час/температура	Дослідний	19,47 см ²	Повне MEM	6,5 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C	Позитивний контроль	30 см ²	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C	Негативний контроль	30 см ²	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C	Необроблений контроль	-	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C
Зразок	Кількість	Носій	Об'єм	Співвідношення	Час/температура																										
Дослідний	19,47 см ²	Повне MEM	6,5 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C																										
Позитивний контроль	30 см ²	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C																										
Негативний контроль	30 см ²	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C																										
Необроблений контроль	-	Повне MEM	10 мл	3 см ² /мл	24±2 години при 37 °C																										

Тест-система вважалася придатною при дотриманні наступних умов

зустрічалися:

- Відсоток життєздатності для продукту негативного контролю має бути $\geq 70\%$

- Відсоток життєздатності для позитивного контрольного продукту має бути $< 70\%$

- Середнє значення кожної колонки необробленого контролю має бути в межах $\pm 15\%$ від середньої необробленого контролю.

Чим нижче значення відсотка життєздатності, тим вище цитотоксичний потенціал досліджуваного зразка. Досліджуваний зразок має цитотоксичний потенціал, якщо життєздатність знижена до $< 70\%$ від значення при необробленому контролі.

У таблиці підсумовані результати дослідження.

Таблиця. Оптична густина (ОП) різних тестових груп

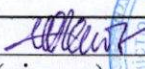
Повторності	Зразки контролю				Дослідний зразок 100 %	
	необроблені	негативний	позитивний			
1	7	0,601	0,607	0,590	0,110	0,588
2	8	0,623	0,606	0,625	0,093	0,593
3	9	0,676	0,616	0,630	0,093	0,626
4	10	0,588	0,654	0,639	0,099	0,623
5	11	0,631	0,676	0,605	0,089	0,651
6	12	0,679	0,659	0,628	0,094	0,640
SD		0,033		0,018	0,007	0,025
Різниця без контролю (без клітин) (згідно з ISO 10993-5)						
Середня		0,635		0,620	0,096	0,620
Життєздатність (%)		100		98	15	98
Різниця з контролем (без клітин)				Середня оптична густина = 0,086		
Середня		0,549		0,534	0,010	0,534
Життєздатність (%)		100		97	2	97

Відсоток життєздатності клітин, підданих екстракту 100% (чистого) дослідного зразка становив 98%. Відсоток життєздатності клітин оброблених негативним і позитивним контролем були все більше і менше більше ніж 70% відповідно, що підтверджує валідність аналізу.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно представлених результатів зроблено висновок, що екстракти плацебо-кільця у умовах тесту не мають цитотоксичного потенціалу.
--	--

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	<p>(підпис) Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»</p>



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 №16-04050-G2 від 15 березня 2017 року

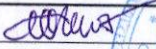
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G4
2) токсичність у разі повторних введень	Представлено у звіті №16-04050-G7
-3) генотоксичність: in vitro	Представлено у звітах №16-04050-G5 та №16-04050-G6
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується

пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
б) місцева переносимість	<p>Тест на місцеве подразнення після повторного впливу у самок білих кроликів New Zealand White (по 3 тварини в кожній групі), де тварин неодноразово піддавали впливу екстрактів плацебо-кільця в NaCl та бавовняній олії (CSO) протягом 5 днів внутрішньовагінально (Toxicop 16-04050-G2, додаток 1 п. 4.2.3.6. модуля 4).</p> <p>Випробуваний зразок (всього 38,94 см², 19,47 см² на одиницю) екстрагували 13,0 мл NaCl або бавовняної олії при 50 ± 2°C протягом.</p> <p>Застосовували об'єм дози 1,0 мл.</p> <p>Усім тваринам проводили розтин через 24 години після останньої дози. Розтин обмежувався вагінальною тканиною, яку видаляли і оглядали на наявність ознак подразнення, пошкодження епітеліального шару і некрозу.</p> <p>У тварин спостерігали на наявність ознак виділень, еритеми та набряку на отворі піхви та промежини через 24 години після початкового застосування та безпосередньо перед кожною щоденною процедурою.</p> <p>Спостереження були оцінені відповідно до Системи класифікації для оральних, статевих, ректальних та вагінальних реакцій. Виділення, більше ніж очікувані зазвичай, були зафіксовані (з вказанням кольору, консистенції і вираженості). Остаточне спостереження проводилося через 24 години після останньої нанесення зразка.</p> <p>Ознак токсичності не спостерігалось ні у живих тварин, ні при розтині. Маса тіла була нормальною. Крім того, у піддослідних або контрольних тварин не було ознак еритеми, набряку або виділень.</p> <p>Індекс подразнення обох екстрактів досліджуваної статті становив 1,0 (дослідний зразок) - 1,0 (контроль) = 0,0.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> представлено у звіті №16-04050-G1

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Виходячи з індексу подразнення (0,0) екстракт дослідного зразка (плацебо-кільця) було визнано таким, що не викликає подразнення в умовах дослідження.
--	---

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»
--	---



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 №16-04050-G3 від 22 березня 2017 року

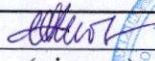
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G4
2) токсичність у разі повторних введень	Представлено у звіті №16-04050-G7
-3) генотоксичність: in vitro	Представлено у звітах №16-04050-G5 та №16-04050-G6
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується

пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
б) місцева переносимість	.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	<p>Тест на сенсibilізацію у морських свинок, де екстракти плацебо-кільця в NaCl та бавовняній олії (CSO) застосовували внутрішньошкірно згідно з тестом максимізації Клінгмана 35 самкам (по 10 на кожен дослід, по 5 на кожен позитивний контроль та на негативний контроль) морських свинок (Toxicol 16-04050-G3, додаток 2 п. 4.2.3.7.7.).</p> <p>Випробуваний зразок (всього 38,94 см², 19,47 см² на одиницю) екстрагували 13,0 мл NaCl або бавовняної олії при 50 ± 2°C протягом 72±2 годин.</p> <p>Негативний контроль готували для паралельного застосування та порівняння. Необробленим контролем було середовище для екстракції, що знаходилось в аналогічній інкубації, як і з досліджуваним зразком.</p> <p>Позитивний контроль, динітрохлорбензол (ДНХБ), розчиняли у 95% етанолі (EtOH) до кінцевої концентрації 0,1%.</p> <p>На 6 і 23 дні тварини, які не виявляли ознак подразнення після індукційного нанесення попередньо обробляли 10% децилсульфатом натрію (SDS) у петролатумі за 24 години до місцевого індукційного нанесення. Якщо було подразнення попередню обробку не робили.</p> <p>Приблизно 0,3 мл екстракту досліджуваного матеріалу використовували для «насичення» 2 см x 4 см шматку матеріалу, що розсмоктується.</p> <p>Наліпка була закріплена за допомогою оклюзійної пов'язки для морської свинки і її залишали на місці на 48 годин. Така ж саме процедура була застосована до груп негативного та позитивного контролю.</p> <p>Ознак токсичності та аномальних змін маси тіла не спостерігали у досліджуваних або контрольних тварин.</p> <p>Жодна з оброблених (екстракти NaCl або CSO) або негативного контролю тварин не проявляла будь-якої реакції на виклик (0% сенсibilізації).</p>

	Зразок позитивного контролю викликав дискретні реакції у всіх тварин (100% сенсibilізовані).
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> Представлено у звіті №16-04050-G1
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Відповідно до протоколу визначено, що 0% тварин і 100% тварин були сенсibilізовані в тест групах досліду або негативного контролю і в групі позитивного контролю, відповідно; дослідні зразки (екстракти плацебо-кільця) оцінено як несенсibilізатори, тоді як ДНХБ підтвердив свій статус як надзвичайний сенсibilізатор.

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис) Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»



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 №16-04050-G4 від 28 лютого 2017 року

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні. обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження Toxikon 16-04050-G4 (Додаток 1 п. 4.2.3.1. модуля 4) щодо гострої токсичності <i>in vivo</i> на мишах Albino Swiss (по 5 тварин в кожній групі), коли тваринам вводили внутрішньовенно та внутрішньочеревно екстракти плацебо-кільця в NaCl та бавовняній олії (CSO), відповідно, по 50 мл зі швидкістю 2 мл/хв. при внутрішньовенному введенні. Тварини були обстежені щодо клінічних симптомів відразу після введення, 4 години після введення та через 24±2, 48±2 та 72±2 години після введення. Дві досліджуваних та 4 контрольних тварини втратили біологічно несуттєву кількість ваги (менше ніж 7%). Всі інші досліджувані та контрольні тварини залишались з тією ж вагою або підвищили вагу. Жодна з дослідних або контрольних тварин не виявила явних ознак токсичності у будь-який час спостереження.
2) токсичність у разі повторних введень	Представлено у звіті №16-04050-G7
-3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Представлено у звітах №16-04050-G5 та №16-04050-G6

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
6) місцева переносимість	Представлено у звіті №16-04050-G2
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> представлено у звіті №16-04050-G1
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Було зроблено висновок, що екстракти плацебо-кільця у 0,9%NaCl та бавовняної олії (CSO) не викликали суттєво більшої біологічної реакції, ніж контрольні екстракти після введення їх одноразової дози мишам Albino Swiss.

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»

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 №16-04050-G5 від 23 лютого 2017 року

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G7
2) токсичність у разі повторних введень	

Тест на стандартну прокаріотичну мутацію *in vitro* (тест Еймса), де мутантні штами *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) та *E. coli* (WP2 *uvrA*) піддавалися впливу екстрактів плацебо в NaCl та ДМСО (Toxicop 16-04050-G5, додаток 1 п. 4.2.3.3.1. модуля 4).

Таблиця 1 Дозування та тривалість експозиції

Зразок	Кількість	Носій	Об'єм	Відношення	Час/Температура
Дослідний	38,94 см ²	NaCl	13,0 мл	3 см ² /мл	72 ± 2 години при 50 ± 2 °C
Дослідний	38,94 см ²	ДМСО	13,0 мл	3 см ² /мл	72 ± 2 години при 50 ± 2 °C

Результати, що показують середню кількість ревертантів (штам WP2 *uvrA*) в тарілці, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 Середня кількість ревертантів штаму WP2 *uvrA*

Метаболічна активація (МА)	Тестуємі речовини, екстраговані ДМСО	Тестуємі речовини, екстраговані NaCl	NaCl (негативний контроль)	ДМСО (негативний контроль)	Позитивний контроль
Без МА	58	55	55	60	343
3 МА	71	62	75	77	217

Усі позитивні контролю показали статистично значуще збільшення кількості ревертантних колоній порівняно з відповідним негативний контроль як у неактивованих, так і в активованих умовах, що підтверджує функціонування аналізу.

Результати щодо вивчення усіх дослідних штамів проказали, що жоден дослідний екстракт плацебо-кільця не викликав статистично значущого підвищення ревертантних колоній в порівнянні з негативними контролями як в умовах з метаболічної активацією так і без метаболічної активації.

Дослідження генотоксичності *in vitro* на клітинах лімфоми миші представлено у звіті №16-04050-G6

3)
генотоксичність:
in vitro


<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
6) місцева переносимість	Представлено у звіті №16-04050-G2
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> представлено у звіті №16-04050-G1

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Зроблено висновок, що екстракти плацебо-кільця в умовах тесту є немутагенними.
--	--

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис)
	Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»



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 №16-04050-G6 від 15 березня 2017 року


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G7
2) токсичність у разі повторних введень	


<p>-3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Стандартний еукаріотичний тест мутагенності <i>in vitro</i>, де клітини лімфоми миші (гетерозіготний мутант тимідин кінази ТК+/- L5178Y) піддавали впливу екстрактів плацебо в RPMLi та ДМСО (Toxikon 16-04050-G6, додаток 2 п. 4.2.3.3.1. модуля 4) при 50 ± 2°C на 72 ± 2 годин.</p> <p>Негативний і позитивний контроль ((диметилбензантрацен (ДМБА) і етилметансульфонат (ЕМС)) готувалися паралельно.</p> <p>Підтримуюче середовище клітин замінювали дозуванням середовища в двох примірниках, і клітини експонували протягом 4 годин ± 10 хвилин при 37 ± 1 °C. Екстракти досліджуваних виробів дозували 100, 50, 25, 12,5 і 6,25% для RPMLi і 1, 0,5, 0,25, 0,125 і 0,0625% для ДМСО.</p> <p>На основі результатів життєздатності клітин продовжили аналіз генотоксичності при концентрації 100% для RPLi і 1% для DMSO.</p> <p>Дозувальне середовище потім видаляли і клітини культивували протягом 2 додаткових днів.</p> <p>У таблиці підсумовані результати дослідження.</p> <p>Таблиця. Результати дослідження</p> <table border="1" data-bbox="574 851 1484 1724"> <thead> <tr> <th>Умови</th> <th>Екстракт</th> <th>Суб'єкт дослідження</th> <th>Концентрація</th> <th>Відносний загальний зріст (RTG)</th> <th>Індукована частота мутацій (x10⁶)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Без S9</td> <td>RPLi</td> <td>Екстракт плацебо кільця</td> <td>100%</td> <td>88%</td> <td>-7</td> </tr> <tr> <td>ДМСО</td> <td>Екстракт плацебо кільця</td> <td>1%</td> <td>92%</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Немає</td> <td>Позитивний контроль (ЕМС)</td> <td>0,5 мкл</td> <td>54%</td> <td>919</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">З S9</td> <td>RPLi</td> <td>Екстракт плацебо кільця</td> <td>100%</td> <td>>100%</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>ДМСО</td> <td>Екстракт плацебо кільця</td> <td>1%</td> <td>82%</td> <td>-3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Немає</td> <td rowspan="3">Позитивний контроль (ДМБА)</td> <td>5 мкг/мл</td> <td>37%</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>6 мкг/мл</td> <td>22%</td> <td>287</td> </tr> <tr> <td>7 мкг/мл</td> <td>16%</td> <td>469</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідження генотоксичності <i>in vitro</i> в тесті Еймса представлено у звіті №16-04050-G5</p>	Умови	Екстракт	Суб'єкт дослідження	Концентрація	Відносний загальний зріст (RTG)	Індукована частота мутацій (x10 ⁶)	Без S9	RPLi	Екстракт плацебо кільця	100%	88%	-7	ДМСО	Екстракт плацебо кільця	1%	92%	4	Немає	Позитивний контроль (ЕМС)	0,5 мкл	54%	919	З S9	RPLi	Екстракт плацебо кільця	100%	>100%	10	ДМСО	Екстракт плацебо кільця	1%	82%	-3	Немає	Позитивний контроль (ДМБА)	5 мкг/мл	37%	240	6 мкг/мл	22%	287	7 мкг/мл	16%	469
	Умови	Екстракт	Суб'єкт дослідження	Концентрація	Відносний загальний зріст (RTG)	Індукована частота мутацій (x10 ⁶)																																							
Без S9	RPLi	Екстракт плацебо кільця	100%	88%	-7																																								
	ДМСО	Екстракт плацебо кільця	1%	92%	4																																								
	Немає	Позитивний контроль (ЕМС)	0,5 мкл	54%	919																																								
З S9	RPLi	Екстракт плацебо кільця	100%	>100%	10																																								
	ДМСО	Екстракт плацебо кільця	1%	82%	-3																																								
	Немає	Позитивний контроль (ДМБА)	5 мкг/мл	37%	240																																								
			6 мкг/мл	22%	287																																								
			7 мкг/мл	16%	469																																								
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Не стосується</p>																																												
<p>4) канцерогенність:</p>																																													

довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
б) місцева переносимість	Представлено у звіті №16-04050-G2
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> представлено у звіті №16-04050-G1
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Зроблено висновок, що екстракт плацебо-кільця в умовах тесту є немутагенним.

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис)
	Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»



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 №16-04050-G7 від 7 липня 2017 року

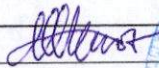
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик*
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Представлено у звіті №16-04050-G4
2) токсичність у разі повторних введень	28-денне дослідження системної токсичності при введенні багатократно екстрактів плацебо в NaCl (внутрішньовенно, кожну добу) та бавовняної олії (CSO) (внутрішньочеревно, кожну 3-тю добу - всього 10 введень) самкам шурів (по 10 самок в кожній групі) (Тохікоп 16-04050-G7, п. 4.2.3.2 модуля 4). Тварин зважували з точністю до 0,1 г, на 0, 7, 14, 21, 27 та 28 добу перед їх вбивством. Групи NaCl отримували дозу 40 мл/кг маси тіла в аналогічний час щодня. Групи CSO отримували дозу 5 мл/кг маси тіла в аналогічний час у день введення. В жодному з тестів з клінічної хімії, гематології, гістологія, (відносної) маси органів та загальних клінічних ознак не виявлені відхилення

	<p>від норми, які можуть бути пов'язані з досліджуваними речовинами.</p> <p><u>Результат:</u> Тварини, що окремо обробляли NaCl або CSO екстрактом дослідних речовин, не продемонстрували відмінностей у параметрах вимірювання, які вважалися пов'язаними з будь-якою із дослідних речовин. Хоча істотні відмінності були відзначені між піддослідними та контрольними тваринами для кількох параметрів значення були в межах історичних діапазонів і їх не вважали за ефект дослідних речовин.</p>
-3) генотоксичність: in vitro	Представлено у звітах №16-04050-G5 та №16-04050-G6
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
6) місцева переносимість	Представлено у звіті №16-04050-G2
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Представлено у звіті №16-04050-G3
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Тест на дослідження цитотоксичності <i>in vitro</i> представлено у звіті №16-04050-G1

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	За результатами цього дослідження зроблено висновок, що NaCl і CSO екстракти плацебо-кільця, не демонструють жодних наявних системних ознак токсичності при внутрішньовенному введенні (NaCl) або внутрішньоочеревинному (CSO) у щурів протягом 28 днів.
--	--

Примітка.

* - Препарат є генериком, однак, через те, що допоміжні речовини - етилен вінілацетат сополімери, що містять 28% вінілацетату в серцевині кільця та 9% вінілацетату в мембрані кільця - є іншого виробника, ніж у референтного продукту, була проведена спеціальна токсикологічна програма вивчення **вагінальної системи доставки плацебо (плацебо-кільця)**.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Чайка Юрій Геннадійович</u> (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»
--	--



Звіт про клінічне випробування №0003-C101 (ключове) від 12.04.2017

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
2. Заявник	Айкор Лайф Сайенсіс Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Мітра Фармасьютикалз СДМО С.А., Бельгія
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	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з одним центром, однією дозою, двома застосуваннями, рандомізоване, двома періодами, двостороннє перехресне дослідження для оцінки порівняльної біодоступності після введення Myring (досліджуваний л.з. [Novalon SA]) у порівнянні з NuvaRing® (л.з. порівняння). [N.V. Organon]) у здорових жінок до менопаузи. Кодовий номер Novalon SA: No0003-C101; CRO's кодовий номер 160162
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.07.2016 по 15.11.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 37
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити біоеквівалентність двох препаратів контрацептивних вагінальних кілець, що містять у своєму складі ETN (Етоногестрел) та EE (Етинілестрадіол): Myring (досліджуваний л.з.) та Nuvaring (препарат порівняння).

	Вторинна ціль полягала в порівнянні профілів безпеки досліджуваного л.з. та препарату порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє кросверне дослідження біоеквівалентності для порівняння швидкості та ступеня поглинання досліджуваного л.з. ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце (Myring) проти препарату порівняння NuvaRing, ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце натще. Введенню досліджуваного препарату передував 28-денний період підготовки з пероральним введенням гормонального контрацептиву для синхронізації гормонального циклу жінки. Суб'єкти перебували у клінічному закладі inVentiv принаймні 10 годин до введення вагінального кільця та 24 години після забору крові у післядозову фазу в кожній період. Пацієнок просили повернутися до клінічного закладу для подальшого забору крові. Фази лікування розділяли періодом вимивання протягом дев'яти днів між видалення вагінального кільця в 1-й період і введення вагінального кільця в 2-й період.
12. Основні критерії включення	Пацієнтами мали бути здорові жінки або дітородного віку, або не в менопаузі з перев'язкою труб, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² . Процедури скринінгу, включаючи інформовану згоду, критерії включення/виключення, медичну історію та історію лікування, демографічні дані, вимірювання тіла, вимірювання життєво важливих ознак, електрокардіограму (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, фізикальне обстеження (включаючи огляд грудей), гінекологічний огляд та мазок Papanicolaou), скринінг препарату в сечі, сечовий тест на вагітність, алкогольний дихальний тест та клінічні лабораторні дослідження (біохімія, гематологія, серологія, аналіз сечі) та ін.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Myring (етоногестгел та етинілестрадіол) Виробник: Laboratoires Macors, Франція для Novalon S.A., Бельгія Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етинілестрадіола (0,120 мг/0,015мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний Номер серії: M001EU
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: NuvaRing® (етоногестгел та етинілестрадіол) Виробник: N.V. Organon, Нідерланди Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етинілестрадіола (0,120 мг/0,015мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний Номер серії: 115795
15. Супутня терапія	Відсутня

16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була метою дизайну дослідження. Основні критеріями оцінки у дослідженні було проаналізувати фармакокінетичні параметри, отримані з плазмових концентрацій етоногестрелу та етинілестрадіолу при застосуванні л.з. MyRing та NuvaRing. Первинними параметрами фармакокінетики були: C _{max} (максимальна спостережувана концентрація) та AUC _{0-t} (площа під кривою концентрація-час від нульового часу до часу останньої ненульової концентрації). Вторинні параметри фармакокінетики: T _{max} (час спостережуваного C _{max})														
17. Критерії оцінки безпеки	Критеріями оцінки безпеки дослідження були аналізи частоти побічних реакцій обох л.з. протягом дослідження. Фізичні огляди, вимірювання життєвих показників та стандартні лабораторні параметри також були оцінені.														
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • параметрична ANOVA для AUC_{0-t} та C_{max}; геометричні довірчі інтервали (C.I.) для AUC_{0-t} та C_{max}; • Фактори в моделі ANOVA: послідовність, предмет у послідовності, період та лікування; • Ln-трансформовані параметри: AUC_{0-t} та C_{max}; • Непараметричний: тест Уїлкоксона на T_{max}. <p>Критерії біоеквівалентності для ETN та EE: 90% геометричного C.I. відношення (A/B) середніх найменших квадратів із ANOVA ln-трансформовані AUC_{0-t} і C_{max} повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p><i>Безпека</i></p> <p>Описові - тільки для побічних реакцій</p>														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорова жінка або з дітородним потенціалом або без менопаузи з трубною лігацією, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² та масою тіла $\geq 45,0$ кг.														
20. Результати ефективності	<p>Таблиця 1.а. Дані фармакокінетики етоногестрелу у дослідженні No0003-C101 (160162)</p> <table border="1" data-bbox="507 1715 1430 2067"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середня арифметична (+/-SD)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваного препарату</th> <th>Препарату порівняння</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (год*пг/мл)</td> <td>825849,31±192985,44</td> <td>774359,10±198010,15</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (пг/мл)</td> <td>1966,73±446,51</td> <td>1865,95±485,44</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)¹</td> <td>287,692 (119,733, 504,983)</td> <td>216,567 (119,583, 504,633)</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середня арифметична (+/-SD)		Досліджуваного препарату	Препарату порівняння	AUC _t (год*пг/мл)	825849,31±192985,44	774359,10±198010,15	C _{max} (пг/мл)	1966,73±446,51	1865,95±485,44	T _{max} (год) ¹	287,692 (119,733, 504,983)	216,567 (119,583, 504,633)
Фармакокінетичні параметри	Середня арифметична (+/-SD)														
	Досліджуваного препарату	Препарату порівняння													
AUC _t (год*пг/мл)	825849,31±192985,44	774359,10±198010,15													
C _{max} (пг/мл)	1966,73±446,51	1865,95±485,44													
T _{max} (год) ¹	287,692 (119,733, 504,983)	216,567 (119,583, 504,633)													

¹ Середня (мінімальна та максимальна)

Таблиця 1.в. Дані фармакокінетики етинілестрадіолу у дослідженні №0003-С101 (160162)

Фармакокінетичні параметри	Середня арифметична (+/-SD)	
	Досліджуваного препарату	Препарату порівняння
AUCt (год*пг/мл)	10690,20±3582,24	10214,0±3066,47
Стах (пг/мл)	28,29±9,13	27,15±6,70
Tmax (год) ¹	47,875 (2,000, 360,033)	47,675 (2,000, 504,983)

¹ Середня (мінімальна та максимальна)

Таблиця 2.а. Оцінка біоеквівалентності етоногестрелу у дослідженні №0003-С101 (160162)

Фармакокінетичні параметри	Відношення середніх геометричних Дослідж./Порівняння ¹	Довірчі інтервали	CV% ²
AUCt (год*пг/мл)	108,98%	105,99% - 112,05%	6,50%
Стах (пг/мл)	108,40%	105,22% - 111,68%	6,98%

¹ - Обчислювали за допомогою середніх квадратів;

² - Оцінювали за квадратами залишкового середнього. За дизайном звіту повторних досліджень використовували внутрішньосуб'єктну CV% лише за даними препарату порівняння.

Таблиця 2.в. Оцінка біоеквівалентності етинілестрадіолу у дослідженні №0003-С101 (160162)

Фармакокінетичні параметри	Відношення середніх геометричних Дослідж./Порівняння ¹	Довірчі інтервали	CV% ²
AUCt (год*пг/мл)	104,14%	101,44% - 106,92%	6,45%
Стах (пг/мл)	103,61%	98,77% - 108,68%	11,73%


¹ - Обчислювали за допомогою середніх квадратів;

² - Оцінювали за квадратами залишкового середнього. За дизайном звіту повторних досліджень використовували внутрішньосуб'єктну CV% лише за даними препарату порівняння.

21. Результати безпеки

Всього з 37 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція безпеки). повідомили про 69 побічних реакцій, що виникають завдяки лікуванню (ТЕАЕ). Розбивка за групами лікування виглядає наступним чином: про 35 ТЕАЕ повідомили 51,4% (n = 19) з 37 суб'єктів, які отримали

	<p>Лікування А та про 34 ТЕАЕ повідомили 51,4% (n = 19) з 37 суб'єктів, які отримували лікування В.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про «головний біль», про який повідомляли 48,7% (n = 18) з випробовуваних, які становили популяцію безпеки (n = 37). Згідно з літературою, про головний біль зазвичай повідомляється при використанні вагінального кільця ЕТН/ЕЕ.</p> <p>З 69 повідомлених ТЕАЕ 56 оцінені як легкі, 11 оцінені як середні та двоє були оцінені як важкі за ступенем тяжкості.</p> <p>З 69 повідомлених ТЕАЕ, відносини 55 оцінювалися як «можливі», двох - як «віддалені», а 12 - як «не пов'язані».</p> <p>Хоча більшість випробовуваних (78,4%) повідомляли про ПР, проблем з безпекою не очікували; кількість ТЕАЕ та кількість суб'єктів, які звітували про ТЕАЕ при подібному лікуванні, за винятком «назофарингіту», про який повідомили 13,5% суб'єктів після призначення лікування А та 2,7% суб'єктів після призначення лікування В. Однак усі випадки «назофарингіту» розглядалися через зовнішній фактор (вірусна інфекція) і було визнано не пов'язаним з досліджуваними ліками.</p> <p>Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних смертей, серйозних чи значних ПР.</p> <p>Деяким суб'єктам проводили клінічно значущі лабораторні вимірювання безпеки (аналіз сечі та мікробіологія) з результатами під час дослідження; проте дані суб'єктів, які завершили процедуру виходу з дослідження (включаючи лабораторні тести, фізикальні огляди та вимірювання показників життєдіяльності) підтвердили відсутність значних змін стану здоров'я суб'єкта.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Фармакокінетика.</i> На основі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний л.з. MyRing (Лікування А) є біоеквівалентним л.з. порівняння NuvaRing® (Лікування В) після прийому 1 x 11,7 мг ЕТН і 2,7 мг ЕЕ вагінальної дози (вивільняючи в середньому 0,120 мг ЕТН та 0,015 мг ЕЕ за 24 години) натще.</p> <p><i>Безпека.</i> Обидва л.з. добре переносяться, без серйозних побічних ефектів і не виявлені основні побічні ефекти та відмінності в профілях безпеки між видами лікування, особливо при по відношенню до кількості та структури ПР.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> _____ (підпис) <u>Чайка Юрій Геннадійович</u> _____ (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»</p>
--	---

Звіт про клінічне випробування №0003-C102 (у підтримку ключового) від 12.04.2017

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
2. Заявник	Айкор Лайф Сайенсіз Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Мітра Фармасьютикалз СДМО С.А., Бельгія
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	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з одним центром, однією дозою, двома застосуваннями, рандомізоване, двома періодами, двостороннє перехресне дослідження для оцінки порівняльної біодоступності після введення MyRing (досліджуваний л.з. [Novalon SA]) у порівнянні з NuvaRing (л.з. порівняння [Organon USA Inc]) у здорових жінок до менопаузи. Кодований номер Novalon SA: No. No0003-C102; кодовий номер CRO: 160163
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 26.08.2016 по 12.04.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 41
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити біоеквівалентність двох препаратів контрацептивних вагінальних кілець, що містять у своєму складі ETN (Етоногестрел) та EE (Етинілестрадіол): Myring (досліджуваний л.з.) та Nuvaring (препарат порівняння, США).

	Вторинна ціль полягала в порівнянні профілів безпеки досліджуваного л.з.та препарату порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє кросоверне дослідження біоеквівалентності для порівняння швидкості та ступеня поглинання досліджуваного л.з. ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце (Myring) проти препарату порівняння NuvaRing, ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце натще. Введенню досліджуваного препарату передував 28-денний період підготовки з пероральним введенням гормонального контрацептиву для синхронізації гормонального циклу жінки. До початку періоду введення досліджуваного препарату, суб'єкти були розподілені для лікування випадковим чином відповідно до схеми рандомізації, створеної inVentiv. Суб'єкти перебували у клінічному закладі inVentiv принаймні 10 годин до введення вагінального кільця та 24 години після забору крові у післядозову фазу в кожній період. Пацієток просили повернутися до клінічного закладу для подальшого забору крові. Фази лікування розділяли періодом вимивання протягом дев'яти днів між видалення вагінального кільця в 1-й період і введення вагінального кільця в 2-й період.
12. Основні критерії включення	Пацієнтами мали бути здорові жінки або дітородного віку, або не в менопаузі з перев'язкою труб, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² . Процедури скринінгу, включаючи інформовану згоду, критерії включення/виключення, медичну історію та історію лікування, демографічні дані, вимірювання тіла, вимірювання життєво важливих ознак, електрокардіограму (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, фізикальне обстеження (включаючи огляд грудей), гінекологічний огляд та мазок Papanicolaou за необхідності), скринінг препарату в сечі, сечовий тест на вагітність, алкогольний дихальний тест та клінічні лабораторні дослідження (біохімія, гематологія, серологія, аналіз сечі) та ін.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Myring (етоногестгел та етінілестрадіол) Виробник: Laboratoires Macors, Франція для Novalon S.A., Бельгія Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етінілестрадіола (0,120 мг/0,015мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний Номер серії: M001US
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: NuvaRing® (етоногестгел та етінілестрадіол) Виробник: N.V. Organon, Нідерланди Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етінілестрадіола (0,120 мг/0,015мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний Номер серії: 696141 L028369

15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була метою дизайну дослідження. Основні критеріями оцінки у дослідженні було проаналізувати фармакокінетичні параметри, отримані з плазмових концентрацій етоногестрелу та етинілестрадіолу при застосуванні л.з. MyRing та NuvaRing. Фармакокінетичні параметри: AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Залишкова площа, Tmax, T½ el та Kel
17. Критерії оцінки безпеки	Критеріями оцінки безпеки дослідження були аналізи частоти побічних реакцій обох л.з. протягом дослідження. Дані фізикальних оглядів, вимірювань життєвих показників та досліджень стандартних лабораторних параметрів також були оцінені.
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика</i></p> <ul style="list-style-type: none"> параметрична ANOVA для AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, T½ el та Kel; геометричні довірчі інтервали (C.I.) для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax; Фактори в моделі ANOVA: група, послідовність, послідовність*група, предмет у послідовності*група, період у групі, лікування, а також лікування*група, У разі нестатистично значущого лікування*група терміну взаємодії, аналіз було проведено повторно виключаючи цей термін з моделі ANOVA і використання для встановлення біоеквівалентності. Інакше кожен групу аналізували окремо, і модель ANOVA включала послідовність, суб'єкт в межах послідовності, періоду та лікування як факторів. Критерії біоеквівалентності для ETN та EE: 90% геометричний довірчий інтервал відношення (A/B) середніх найменших квадратів з ANOVA та ln-трансформовані AUC0-t, AUC0-inf і Cmax повинні бути в межах 80,00% - 125,00%. Ln-перетворені параметри: AUC0-t, AUC0-inf і Cmax; <p><i>Безпека</i></p> <p>Описові - тільки для побічних реакцій</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорова жінка або з дітородним потенціалом або без менопаузи з трубною лігацією, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² та масою тіла $\geq 45,0$ кг.

20. Результати ефективності

Таблиця 1. Етоногестрел – коефіцієнти¹, 90% геометричні довірчі інтервали (ДІ)²

Параметр	Лікувальні порівняння	Коефіцієнти	Нижній ДІ	Верхній ДІ	Внутрішньо-суб'єктний CV	Міжсуб'єктний CV
AUC0-t	A-B	108,22%	105,14%	111,39%	6,74%	37,98%
AUC0-inf	A-B	108,25%	105,18%	111,41%	6,73%	38,33%
Сmax	A-B	111,51%	108,41%	114,69%	6,58%	38,18%

¹ Обчислюються за допомогою методу найменших квадратів за формулою: $e^{(різниця)} \times 100$.

² Геометричний довірчий інтервал 90% з використанням ln-перетворених даних.

Досліджуваний л.з. (А) Myring, Novalon S.A. (Бельгія), ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба;

Препарат порівняння (В) NuvaRing, Organon USA Inc. (США) ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба.

Таблиця 2. Етинілестрадіол – коефіцієнти¹, 90% геометричні довірчі інтервали (ДІ)²

Параметр	Лікувальні порівняння	Коефіцієнти	Нижній ДІ	Верхній ДІ	Внутрішньо-суб'єктний CV	Міжсуб'єктний CV
AUC0-t	A-B	103,15%	101,15%	105,20%	4,92%	39,74%
AUC0-inf	A-B	103,16%	101,37%	104,97%	4,23%	38,02%
Сmax	A-B	100,42%	96,66%	104,33%	9,57%	32,57%

¹ Обчислюються за допомогою методу найменших квадратів за формулою: $e^{(різниця)} \times 100$.

² Геометричний довірчий інтервал 90% з використанням ln-перетворених даних.

Досліджуваний л.з. (А) Myring, Novalon S.A. (Бельгія), ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба;

Препарат порівняння (В) NuvaRing, Organon USA Inc. (США) ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба.

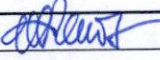
21. Результати безпеки

Загалом про 70 побічних реакцій, що виникають завдяки лікуванню (ТЕАЕ) повідомили 27 із 41 суб'єкта, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція безпеки). Розбивка за групами лікування виглядає наступним чином: про 28 ТЕАЕ повідомили 41,0% (n = 16) з 39 суб'єктів, які отримали лікування А та про 42 ТЕАЕ повідомили 45,0% (n=18) із 40 суб'єктів, які отримували лікування Б.

Найчастіше повідомлялося про такі ТЕАЕ - «головний біль», про який повідомляли 39,0% (n = 16), про «назофарингіт» повідомили 17,1% (n = 07), про «нудоту» повідомили 12,2% (n = 5), і про «порушення менструального циклу» та «метрорагію» повідомили 9,8% (n=4) з суб'єктів, які становили сукупність безпеки (n = 41).

Згідно з літературою, про «головний біль», «нудоту» і «метрорагію» повідомляли при використанні вагінального кільця ETN/EE, про «порушення менструального циклу» повідомляли про застосування гормональних контрацептивів, а «назофарингіт» розглядався як наслідок зовнішнього фактору (вірусна інфекція), а епізоди оцінювалися як віддалені або не пов'язані з досліджуваним препаратом. Через те, що більшість випробовуваних (65,9%) повідомили про ПР та хоча кількість повідомлених ТЕАЕ нижча після проведення лікування А, ніж після застосуванні препарату В, не очікувалося жодних проблем з безпекою. Кількість суб'єктів, які

	<p>повідомляли про ТЕАЕ, були подібними між лікуваннями, за винятком «назофарингіту», про який повідомляли 12,8% пацієнтів після проведення лікування А та 5,0% суб'єктів після проведення лікування В, про «головний біль», повідомили 17,9% суб'єктів після введення лікування А і 25,0% суб'єктів після проведення лікування В, і порушення менструального циклу, про які повідомляли 10,0% пацієнтів тільки після проведення лікування В. Варіації, що спостерігаються у кількості суб'єктів з ТЕАЕ та у частоті ТЕАЕ, зазвичай спостерігають в клінічному випробуванні такого типу через малу досліджувану популяцію та одноразову дозу, що вводиться в кожний період. Тому відмінності можна пояснити випадковим ефектом і вони вважаються незначними. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних випадків смерті чи інших серйозних побічних реакцій (SAE). У суб'єкта No 41 спостерігали значну ТЕАЕ «дизестезія». Безпека цього суб'єкта ніколи не була під загрозою протягом дослідження. Після завершення клінічної частини дослідження, результати від суб'єктів, які завершували процедури виходу з дослідження, включаючи лабораторні тести, фізичні огляди та вимірювання життєво важливих показників, підтвердили відсутність суттєвих змін у їх стані здоров'я.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Фармакокінетика</i> На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний л.з. MyRing (А) є біоеквівалентним л.з. порівняння NuvaRing® (Лікування В) після прийому 1 x 11,7 мг ETN і 2,7 мг EE вагінальної дози (вивільняючи в середньому 0,120 мг ETN та 0,015 мг EE за 24 години) натще.</p> <p><i>Безпека</i> Обидва л.з. добре переносяться, без основних побічних ефектів та релевантних відмінностей в профілях безпеки між видами лікування, особливо при по відношенню до кількості та структури ПР.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;"> (підпис) Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»</p>
---	--

Звіт про клінічне випробування №0003-C103 (у підтримку ключового) від 22.12.2017

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АйРинг, 0,120 мг / 0,015 мг протягом 24 годин, вагінальна система доставки
2. Заявник	Айкор Лайф Сайенсіз Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Мітра Фармасьютикалз СДМО С.А., Бельгія
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	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з одним центром, однією дозою, двома застосуваннями, рандомізоване, двома періодами, двостороннє перехресне дослідження для оцінки порівняльної біодоступності після введення MyRing (досліджуваний л.з. [Novalon SA]) у порівнянні з NuvaRing (л.з. порівняння [Organon USA Inc.]) у здорових жінок до менопаузи. Кодований номер Novalon SA: No. No0003-C103; кодовий номер CRO: 170166
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 29.06.2017 по 22.12.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити біоеквівалентність двох препаратів контрацептивних вагінальних кілець, що містять у своєму складі ETN (Етоногестрел) та EE (Етинілестрадіол): Myring (досліджуваний л.з.) та Nuvaring (препарат порівняння, США).

	Вторинна ціль полягала в порівнянні профілів безпеки досліджуваного л.з. та препарату порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє кросоверне дослідження біоеквівалентності для порівняння швидкості та ступеня поглинання досліджуваного л.з. ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце (Myring) проти препарату порівняння NuvaRing, ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце натще. До початку періоду введення досліджуваного препарату, суб'єкти були розподілені для лікування випадковим чином відповідно до схеми рандомізації, створеної inVentiv.</p> <p>Суб'єкти перебували у клінічному закладі inVentiv принаймні за 10 годин до введення вагінального кільця та 24 години після забору крові у післядозову фазу в кожній період. Суб'єкти також перебували в закладі не менше ніж за 10 годин до видалення вагінального кільця та 510 годин після забору крові у післядозову фазу в кожній період. Пацієток просили повернутися до клінічного закладу для подальшого забору крові. Фази лікування розділяли періодом вимивання протягом дев'яти днів між видалення вагінального кільця в 1-й період і введення вагінального кільця в 2-й період.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнтами мали бути здоровими жінками або дітородного віку, або не в менопаузі з перев'язкою труб, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м² з масою тіла ≥ 45 кг. Процедури скринінгу, включаючи інформовану згоду, критерії включення/виключення, медичну історію та історію лікування, демографічні дані, вимірювання тіла, вимірювання життєво важливих ознак, електрокардіограму (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, фізикальне обстеження (включаючи огляд грудей), гінекологічний огляд та мазок Papanicolaou за необхідності), скринінг препарату в сечі, сечовий тест на вагітність, алкогольний дихальний тест та клінічні лабораторні дослідження (біохімія, гематологія, серологія, аналіз сечі) та ін. Усі пацієнтки відповідали вимогам з критеріями включення та виключення, описаними в протоколі та оціненими, як такі, що мають право на зарахування до цього дослідження.</p>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Myring (етоногестгел та етинілестрадіол) Виробник: Novalon S.A., Бельгія Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етинілестрадіола (0,120 мг/0,015 мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний Номер серії: 17BAA004-B</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: NuvaRing® (етоногестгел та етинілестрадіол) Виробник: N.V. Organon, Нідерланди Доза: 11,7 мг етоногестрела та 2,7 мг етинілестрадіола (0,120 мг/0,015 мг за 24 години) Шлях введення: вагінальний</p>

	Номер серії: 0000647958/N010996																
15. Супутня терапія	Відсутня																
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була метою дизайну дослідження. Основні критеріями оцінки у дослідженні було проаналізувати фармакокінетичні параметри, отримані з плазмових концентрацій етоногестрелу та етинілестрадіолу при застосуванні л.з. MyRing та NuvaRing. Фармакокінетичні параметри: AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Залишкова площа, Tmax, T½ el та Kel																
17. Критерії оцінки безпеки	Критеріями оцінки безпеки дослідження були аналізи частоти побічних реакцій обох л.з. протягом дослідження. Дані фізикальних оглядів, вимірювань життєвих показників та досліджень стандартних лабораторних параметрів також були оцінені.																
18. Статистичні методи	<i>Фармакокінетика</i> • параметрична ANOVA для AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, T½ el та Kel; геометричні довірчі інтервали (C.I.) для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax; • Фактори в моделі ANOVA: група, послідовність, послідовність*група, предмет у послідовності*група, період у групі, лікування, а також лікування*група; • Ln-трансформовані параметри: AUC0-t AUC0-inf, та Cmax. Критерії біоеквівалентності для ETN та EE: 90% геометричний довірчий інтервал відношення (A/B) середніх найменших квадратів з ANOVA ln-трансформовані AUC0-t, AUC0-inf і Cmax повинні бути в межах 80,00% - 125,00%. <i>Безпека</i> Описові - тільки для побічних реакцій																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорова жінка або з дітородним потенціалом або без менопаузи з трубною лігацією, особи, які не палять, віком ≥ 18 та ≤ 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) > 18,5 і <30,0 кг/м ² та масою тіла ≥ 45,0 кг.																
20. Результати ефективності	Таблиця 1. Етоногестрел – коефіцієнти ¹ , 90% геометричні довірчі інтервали (ДІ) ² <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th> <th>Параметр</th> <th>Лікувальні порівняння</th> <th>Коефіцієнти</th> <th>Нижній ДІ</th> <th>Верхній ДІ</th> <th>Внутрішньо-суб'єктний CV</th> <th>Міжсуб'єктний CV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC0-t (год * пг/мл)</td> <td>AUC0-t</td> <td>A-B</td> <td>103,37</td> <td>100,27</td> <td>106,57</td> <td>7,30</td> <td>32,98</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Параметр	Лікувальні порівняння	Коефіцієнти	Нижній ДІ	Верхній ДІ	Внутрішньо-суб'єктний CV	Міжсуб'єктний CV	AUC0-t (год * пг/мл)	AUC0-t	A-B	103,37	100,27	106,57	7,30	32,98
Параметр (одиниці)	Параметр	Лікувальні порівняння	Коефіцієнти	Нижній ДІ	Верхній ДІ	Внутрішньо-суб'єктний CV	Міжсуб'єктний CV										
AUC0-t (год * пг/мл)	AUC0-t	A-B	103,37	100,27	106,57	7,30	32,98										

AUC0-inf (год 8 пг/мл)	AUC0-inf	A-B	103,33	100,24	106,52	7,28	33,27
Стах (пг/мл)	Стах	A-B	103,78	100,06	107,64	8,75	32,02

¹Обчислюються за допомогою методу найменших квадратів за формулою: $e^{(різниця)} \times 100$.
² Геометричний довірчий інтервал 90% з використанням ln-перетворених даних.
 Досліджуваний л.з. (A) Myring, Novalon S.A. (Бельгія), ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба;
 Препарат порівняння (B) NuvaRing, Merck Sharp & Dohme Corp. (США) ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба.

Таблиця 2. Етинілестрадіол – коефіцієнти¹, 90% геометричні довірчі інтервали (ДІ)²

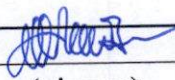
Параметр (одиниці)	Лікувальні порівняння	Коефіцієнти	Нижній ДІ	Верхній ДІ	Внутрішньо-суб'єктний CV	Міжсуб'єктний CV
AUC0-t (год * пг/мл)	A-B	96.68	93.23	100.25	8.69	26.16
AUC0-inf (год 8 пг/мл)	A-B	96.71	93.28	100.27	8.65	26.08
Стах (пг/мл)	A-B	91.29	87.46	95.28	10.27	22.82

¹Обчислюються за допомогою методу найменших квадратів за формулою: $e^{(різниця)} \times 100$.
² Геометричний довірчий інтервал 90% з використанням ln-перетворених даних.
 Досліджуваний л.з. (A) Myring, Novalon S.A. (Бельгія), ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба;
 Препарат порівняння (B) NuvaRing, Merck Sharp & Dohme Corp. (США) ETN/EE 0,120 мг/0,015 мг за 24 години, вагінальне кільце - період застосування - 21 доба.

21. Результати безпеки

Про 90 побічних реакцій, що виникають завдяки лікуванню (TEAE) повідомили 27 із 37 пацієток, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату (безпечна популяція). Розподіл за групами лікування такий: про 43 TEAE повідомлено 55,6% (n = 20) з 36 суб'єктів, які отримували лікування А, та про 47 TEAE повідомили 60,0% (n = 21) з 35 суб'єктів, які отримували лікування В. Найбільш поширеними TEAE були «головний біль», про який повідомляли 51,4% (n=19) та «нудота» про яку повідомляли 21,6% (n = 8) суб'єктів, які склали безпечну популяцію. Згідно з літературою, про «головний біль» і «нудота» зазвичай повідомлялося при використанні вагінального кільця ETN/EE. Хоча більшість суб'єктів повідомили про TEAE (73,0%), жодних проблем з безпекою не було. Кількість повідомлених TEAE та кількість суб'єктів, які повідомили про TEAE були подібними між обома лікуваннями. Суттєвих відмінностей не було між кожною групою лікування при порівнянні кількості суб'єктів для кожного бажаного терміну побічної реакції за MedDRA®. Більшість TEAE були легкого ступеня тяжкості та вони були тимчасовими. Під час цього дослідження не повідомлялося про летальні випадки. Один суб'єкт пережив серйозну побічну реакцію (SAE) «глибокий тромбоз вен» та її було виключено з дослідження з міркувань безпеки.

	<p>Під час дослідження у одного суб'єкта були клінічно значущі результати аналізу сечі; однак дані від суб'єкта, що завершив процедуру виходу з навчання (включаючи лабораторні тести, фізикальні обстеження та вимірювання життєво важливих показників) підтвердив відсутність суттєвих змін у стані здоров'я суб'єкта.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Фармакокінетика</i> На основі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний л.з. MyRing (Лікування А) є біоеквівалентним л.з. порівняння NuvaRing® (Лікування В) після прийому 1 x 11,7 мг ЕТН і 2,7 мг ЕЕ вагінальної дози (вивільняючи в середньому 0,120 мг ЕТН та 0,015 мг ЕЕ за 24 години) натще.</p> <p><i>Безпека</i> Обидва л.з. добре переносяться, без основних побічних ефектів та релевантних відмінностей в профілях безпеки між видами лікування, особливо при по відношенню до кількості та структури ПР.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">  _____ (підпис) Чайка Юрій Геннадійович _____ (П. І. Б.) Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер» </p>
---	---