

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Імпланон® НКСТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація:	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
2) проведені дослідження:	так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка:	<p>Основна активність <i>in vitro</i>: дезогестрел (ДСГ) є неактивним пролікарським засобом; етоногестрел (ЕНГ) показує високу спорідненість до рецептора прогестагену в міометрії людини та клітинах пухлини тканини молочної залози (MCF-7) у поєднанні з повільною дисоціацією.</p> <p><i>In vivo</i> ДСГ і ЕНГ показали сильну прогестагенну активність у кроликів після перорального та підшкірного введення. ЕНГ після підшкірного введення був більш активним, ніж ДСГ, норетистерон (НЕ) і левоноргестрел (ЛНГ). Овуляція пригнічувалася після перорального введення у щурів, кроликів і мавп. ЕНГ був у 67 разів активнішим після підшкірного введення у щурів і кроликів, ніж після перорального введення. Крім того, була пригнічена міграція сперматозоїдів.</p> <p>Пригнічення яєчників також спостерігалось в дослідженнях хронічної токсичності імплантатів, що вивільняють ЕНГ.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>ЕНГ не зв'язується з рецептором естрогену і має низьку спорідненість (9% від афінності 5α-дигідротестостерону) до рецептора андрогену або глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). ДСГ (пероральне введення) і ЕНГ (перорально або підшкірно) показали слабку андрогенну активність на додаткові органи орхідектомованих незрілих щурів. Після перорального введення ні ДСГ, ні ЕНГ не виявляли естрогенної активності, а антиестрогенна активність порівнянна з</p>

	<p>активністю LNG і LNG-ацетату. Не виявлено мінералокортикоїдної активності ЕНГ у незрілих щурів після адреналектомії в дозі 2,5 мг/кг.</p> <p>Було виявлено слабку протизапальну активність як для ДСГ, так і для ЕНГ, низьку ефективність зниження рівня холестерину в сироватці крові для ДСГ (але жодного впливу на рівні тригліцеридів у сироватці) та відсутність інгібіторної дії на агрегацію тромбоцитів як для ДСГ, так і для ЕНГ.</p>
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні фармакодинамічні дослідження взаємодії лікарських засобів з ДСГ або ЕНГ не проводилися.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	<p>ЕНГ, присутній в імплантаті, добре засвоюється щуром, собакою, мавпою та людиною.</p> <p>Дворічний безперервний підшкірний вплив імплантатів Імпланон на щурів при швидкості вивільнення 20 мкг/день показало до 518-972 пг/мл ЕНГ у сироватці. У собак вивільнення ЕНГ поступово знижується протягом першого року з 60 до 30 мкг/день, що призводить до концентрації ЕНГ у сироватці приблизно 200 пг/мл наприкінці першого року. Протягом наступних років зниження концентрації відбувається менш швидко, що призводить до концентрації ЕНГ приблизно 145 пг/мл наприкінці другого та третього року. Концентрації ЕНГ у сироватці крові собаки та людини також виявилися подібними.</p> <p>Фармакокінетичні дослідження на мавпах показали, що після підшкірного введення Імпланону вивільнення становило приблизно 77 мкг/день, а сироваткові рівні ЕНГ зросли приблизно до 500 пг/мл незабаром після введення, знизившись приблизно до 400 пг/мл через 1 місяць.</p> <p>Швидкість вивільнення у собак і людей протягом періоду введення подібна. Загалом існує хороша кореляція між швидкістю вивільнення ЕНГ <i>in vitro</i> та швидкістю вивільнення <i>in vivo</i>. Ця кореляція більш детально розглядається в хіміко-фармацевтичній документації.</p>
3) розподіл	<p><i>Розподіл ДСГ та ЕНГ після в.в. введення</i></p> <p>Перерозподіл ЕНГ після в.в. введення ЕНГ собакам є швидким (див. також Додаток А та досьє NuvaRing). Було встановлено, що період напіврозподілу, визначений за допомогою компартментального моделювання, становить 0,18 години. Було встановлено, що центральний і загальний об'єми розподілу становили 3,3 + 1,0 л і 11,5 + 5,1 л відповідно. Центральний об'єм</p>

	<p>розподілу становить приблизно 30 %, а загальний об'єм розподілу – трохи більше 100 % маси тіла.</p> <p><i>Розподіл після введення Імпланону</i> Розподіл ЕНГ після підшкірного вивільнення відбувається швидко. Встановлено, що період напіврозподілу становить 0,22 години у самок породи бігль. У трьох проведених дослідженнях середній центральний об'єм розподілу (VC) становив 2,8-3,7 л, 4,6-6,1 л і 4,2-6,5 л. Середній рівноважний об'єм розподілу (Vss) становив 7,8-10,6 л, 12,3-24,4 л і 15,2-23,2 л відповідно. Ці значення становлять приблизно 30% і 100% маси тіла для VC і Vss відповідно. Для препаратів, які сильно зв'язуються з тканинами, Vss може у багато разів перевищувати загальну масу тіла, що вказує на те, що зв'язування ЕНГ з тканинами є мінімальним. Це підтверджується висновком про те, що більша частина радіоактивно міченого ЕНГ швидко виводиться. Для отримання повної інформації див. Додаток А та дос'є NuvaRing.</p> <p><i>Зв'язування з білками</i> Зв'язування з білками плазми оцінювали in vitro в плазмі, отриманій від собак, щурів і людей. Відсоток пов'язаного ЕНГ становив 98,4, 97,4 і 97,2% відповідно. ЕНГ зв'язується переважно з фракцією альбуміну з досить низькою спорідненістю, незалежно від використовуваних концентрацій. Подібні результати зв'язування прогестагенів з білками плазми були описані в літературі.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм ДСГ та ЕНГ був раніше описаний у доклінічному огляді [Див. Додаток А та дос'є NuvaRing] таким чином:</p> <p><i>Дослідження in vitro</i> Профілі метаболітів фази I [³H]-ЕНГ і [³H]-ДСГ, утворені in vitro, порівнювали з використанням мікросом печінки самки щура, кролика, собаки та людини. Обидві сполуки інтенсивно метаболізувалися в усіх системах, демонструючи найвищу активність у мікросомах печінки щура, проміжну активність у мікросомах печінки кролика та собаки та найнижчу активність у мікросомах печінки людини щодо метаболізму [³H]-ЕНГ. У щурів і собак цитохром 2C9 і, можливо, 2C19 є важливими ізоферментами Cyt P450, що каталізують початкове гідроксилювання ДСГ в ЕНГ (див. Додаток А, посилання 28 і 29). Cyt 3A4 бере участь в окислювальному метаболізмі ЕНГ з утворенням 6β-гідрокси-ЕНГ і</p>

	<p>6,13 етил-дигідроксильованих метаболітів, які є одними з основних метаболітів.</p> <p><i>Дослідження in vivo</i> Профілі метаболітів [³H]-ЕНГ і [³H]-ДСГ також визначали в сечі та фекаліях самок щурів і самок собак, які отримували одноразову пероральну або одноразову підшкірну дозу [³H]-ЕНГ, або одноразова пероральна доза [³H]-ДСГ. Метаболіти [³H]-ЕНГ та/або [³H]-ДСГ виділяли із сечі та фекалій самок щурів або самок собак, які отримували одноразову пероральну дозу [³H]-ЕНГ або [³H]-ДСГ, і ідентифікували за допомогою ЯМР- та МС-аналіз. <i>Підсумовуючи</i>, ЕНГ екстенсивно метаболізується як in vitro, так і in vivo. Основними метаболітами після інкубації мікросом печінки людини з [³H]-ЕНГ є:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6β -гідрокси-13-гідроксіетил метаболіт, • 6β -гідроксиметаболіт та/або 3β -гідрокси, 5α -Н, 6α -гідроксиметаболіт, • 15α -гідроксиметаболіт та/або 13-гідроксіетилметаболіт. <p>Основні метаболічні шляхи після підшкірного введення [³H]-ЕНГ щурам і собакам:</p> <ul style="list-style-type: none"> • відновлення 3-кетогенної частини до 3α- або 3β-гідроксизамісника та • відновлення Δ⁴ подвійного зв'язку до 5α-Н замісника. <p>Для порівняння, основні метаболічні шляхи для ЕНГ дуже схожі в усіх досліджуваних видів і подібні до тих, що спостерігаються для ДСГ. Додаткові основні шляхи у щурів включають сульфатування 3α- або 3β-гідроксизамісника та 15α-гідроксильовання, тоді як у собак D-гомоануляція є додатковим основним шляхом.</p>
5) виведення	<p>Виведення ДСГ та ЕНГ було описано в доклінічному огляді ДСГ і раніше оцінювалося з іншими контрацептивами.</p> <p><i>Підсумовуючи:</i> Після підшкірного введення [³H]-ЕНГ щурам і собакам дозована радіоактивність майже кількісно відновлюється протягом кількох днів після введення, причому основним шляхом виведення є фекальний шлях. Період напіввиведення ЕНГ у собак становить 2-3 години. Чіткі зміни значень кліренсу, розрахованих у різні моменти часу на основі концентрацій у сироватці крові та кліренсу після одноразового в/в. болусної ін'єкції (у кожен момент часу), не були виявлені під час лікування у собак. Це вказує на те, що ні інгібування, ні індукція ферментів, активних в окислювальному метаболізмі самого ЕНГ, не відбулося протягом періоду введення.</p>

	<p>Виділення радіоактивності з молоком після перорального введення ^3H ЕНГ вивчали на самках лактуючих щурів. На п'ятий день після пологів тваринам-маткам перорально вводили ^3H-ЕНГ. Через п'ять годин цуценятам дозволили смоктати протягом 30 хвилин. Середнє відновлення на послід після ^3H-ЕНГ становило 0,024% від введеної радіоактивності, тобто 0,002% на окремого дитинчати.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Формальних досліджень взаємодії між лікарськими засобами не проводилося, за винятком деяких стероїдів (наприклад, ЕЕ), які не показали кінетичної взаємодії з ЕНГ. Поточна інформація про призначення препаратів, що містять ДСГ, базується на маркуванні класу.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Були проведені інші фармакокінетичні дослідження перорального або внутрішньовенного введення ДСГ та/або ЕНГ. Для отримання повної інформації див. Додаток А та досьє NuvaRing. Після перорального введення ДСГ протягом 7 днів самкам щурів ДСГ швидко всмоктувався і згодом метаболізувався до ЕНГ. На підставі даних про кумулятивну екскрецію із сечею пероральної дози ^3H-ДСГ (5 мкг) самкам щурів системна біодоступність ЕНГ становить приблизно 15%. Однак результати після в/в введення ^3H-ДСГ самкам щурів показали, що значний кількість метаболітів виводиться з жовчю, тому початкове всмоктування з кишечника мало бути більшим.</p> <p>Після щоденного перорального введення протягом 21 дня ДСГ (0,521 мг), ЕНГ (0,521 мг), ДСГ + ЕЕ (0,521/0,125 мг) або ЕНГ + ЕЕ (0,521/0,125 мг) собакам-самкам не виявлено істотних відмінностей у спостерігалася поглинання. Очевидна біодоступність ЕНГ після перорального введення ДСГ (порівняно з внутрішньовенним ЕНГ) у собак становить приблизно 31%, що близько до кумулятивної екскреції із сечею 29%</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження гострої токсичності ЕНГ досліджували на щурах і мишах після одноразової дози ЕНГ або через зонд (2000 мг/кг перорально), або шляхом ін'єкції (500 мг/кг і.р.). Жодної смертності або відповідних токсичних ефектів не спостерігалася при будь-якому з використовуваних рівнів доз. Це узгоджується з опублікованими даними, які вказують на те, що природні та синтетичні статеві стероїди, як правило, мають низьку гостру токсичну активність у тварин.</p>

	<p>Дослідження з використанням підшкірного імплантату не вважалися корисними з огляду на обмежені кількості, які може вивільнити такий імплантат протягом короткого періоду часу</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Додатковими цілями досліджень (суб)хронічної токсичності з ЕНГ було оцінити довгострокову місцеву і системну токсичність і вплив на ЕНГ підшкірним імплантатом як основним фокусом або щоденним пероральним введенням ЕНГ щурам і собакам. Щурам перорально вводили дози, що до 90 разів перевищували початкову дозу для людини, а собакам — дози, що до 170 разів перевищували початкову добову дозу для людини 1,1 мкг/кг.</p> <p>Коли самкам щурів вводили дози, що в 90 разів перевищували початкову дозу для людини, безперервний вплив сироваткового ЕНГ був у 3,0-3,3 рази вищим, ніж у жінок, що є максимально можливою дозою, враховуючи розмір пристрою та швидкий метаболізм ЕНГ (або будь-якого стероїду взагалі) у гризунів.</p> <p>Крім того, пригнічення функції яєчників спостерігалось в усіх групах доз 13-тижневого та 2-річного досліджень, що вказує на те, що отримані рівні ЕНГ були адекватними для індукції фармакодинамічного ефекту ЕНГ.</p> <p>Загалом ЕНГ викликав певні зміни, зокрема в репродуктивних органах та їхніх придатках у самців і самок щурів, а також у самців і самок. Ці зміни були дозозалежними, оборотними та очікуваними на основі прогестагенної активності ЕНГ.</p> <p>Зроблено висновок, що дослідження (суб)хронічної токсичності показують, що ЕНГ не має внутрішніх токсичних властивостей після підшкірного тривалого введення ЕНГ. Це узгоджується з попередніми дослідженнями після перорального введення проліків ДСГ або після перорального ЕНГ.</p>
<p>3) генотоксичність:</p>	<p>ДСГ доведено є негенотоксичним.</p> <p>Можливий генотоксичний потенціал ЕНГ досліджували <i>in vivo</i> в мікроядерному тесті кісткового мозку та в двох тестах <i>in vitro</i>: тесті Еймса та тесті на хромосомні аберації. Після лікування мишей ЕНГ (до 2000 мг/кг) не спостерігалось статистично значущого збільшення частоти мікроядерних поліхроматичних еритроцитів порівняно з контрольним значенням при будь-якому рівні дози. У тесті Еймса ЕНГ у дозах до 5 мг на чашку не є мутагенним.</p> <p>ЕНГ досліджували на здатність викликати хромосомні пошкодження в клітинах яєчників</p>

	<p>китайського хом'яка. Не спостерігалось статистично значущого збільшення частоти клітин, що несуть хромосомні аберації, до преципітуючих концентрацій 250 мкг/мл. Зроблено висновок, що ЕНГ не має генотоксичного потенціалу.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>ДСГ доведено не є канцерогеном. Коротко кажучи, щоденне пероральне введення ДСГ протягом 81 тижня мишам і 104 тижні щурам у дозах 2х, 20х і 200х пероральних доз ДСГ людини не викликало неопластичних змін. Усі інші ефекти, пов'язані з лікуванням, були очікуваними, оскільки про них повідомлялося в літературі для такого класу препаратів і спостерігалися в попередніх дослідженнях меншої тривалості на щурах.</p> <p>Канцерогенний потенціал ЕНГ оцінювали на щурах за допомогою двох підшкірних імплантатів ЕВА*/Silastic на тварину, що призводило до постійного вивільнення ЕНГ.</p> <p><i>*ЕВА - етиленвінілацетату сополімер.</i></p> <p>Були проведені фізичні спостереження, вага тіла, споживання їжі, гематологічні дослідження, макроскопічні посмертні дослідження та гістопатологічна оцінка тканин (включаючи місце імплантації). Дані показують, що імплантати ЕВА-Silastic, які постійно вивільняють ЕНГ, не мають пухлинотворних властивостей. Концентрації ЕНГ у сироватці самок щурів з імплантатами ЕВА в цьому дослідженні, які отримали загальну кількість 25 мг ЕНГ і спочатку вивільняли 10 мкг ЕНГ/день, знизилися з 671 пг/мл через 2 тижні після введення імплантату до 415 пг/мл через 1 рік і до 260 пг/мл через 2 роки. Крім того, сироваткові рівні у самок щурів з імплантатами ЕВА, завантаженими загальною кількістю 50 мг ЕНГ і спочатку вивільняючими 20 мкг ЕНГ/день, знизилися з 1075 пг/мл через 2 тижні після введення імплантату до 734 пг/мл через 1 рік і до 571 пг/мл через 2 роки. Незважаючи на швидкий метаболізм ЕНГ (або стероїдів загалом) у щурів, ці рівні в 3,3 рази перевищували очікувані концентрації в сироватці крові людини. Фармакодинамічні ефекти впливу ЕНГ були значними: пригнічення функції яєчників у всіх самок щурів.</p> <p>Оскільки ЕНГ є біологічно активним метаболітом ДСГ, а метаболічні шляхи двох сполук порівнюються, дослідження канцерогенності на щурах і мишах із ДСГ, як зазначено вище, підтверджують відсутність канцерогенності ЕНГ у гризунів. Це також виправдовує відсутність дослідження канцерогенності на другому виді гризунів.</p>

	<p>На закінчення, ЕНГ не має пухлиногенних властивостей у щурів при тривалому підшкірному надмірному впливі протягом усього їхнього життя (порівняно з впливом ЕНГ в сироватці крові у жінок), тоді як проліки ДСГ є доведеним неканцерогеном у гризунів при пероральному дозуванні.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Дослідження репродуктивної токсичності проводили з метою оцінки можливих побічних ефектів ЕНГ на фертильність (включаючи оборотність) і репродуктивну здатність, або тератогенез і ембріотоксичність. Дослідження перинатального та постнатального розвитку з ЕНГ не проводились. Однак дані щодо проліків ДСГ у дозах до 2000 мкг/кг/день не мали жодного впливу на F0 маток і покоління F1 (див. Додаток А та досье NuvaRing).</p> <p>Було виявлено, що у щурів пероральна доза 4000 мкг/кг/день, тобто приблизно в 500 разів перевищує початкову дозу для людини 1,1 мкг/кг, пригнічення фертильності, викликане ЕНГ, є оборотним. Лікування не мало негативного впливу на кінцеві параметри посліду (після припинення лікування), що вказує на відсутність впливу ЕНГ на відновлення фертильності після придушення ЕНГ. Використана доза значно перевищувала дозу ЕНГ, що інгібує овуляцію, у щурів ~4,8 мкг/кг/день.</p> <p>При пероральних дозах, що в 360 разів перевищують початкову дозу для людини, ЕНГ не є ембріотоксичним або тератогенним, як це було продемонстровано на щурах і кроликах. Попередні результати, отримані для ДСГ, підтверджують цей висновок.</p> <p>Таким чином, спостерігалось відновлення фертильності після очікуваного пригнічення фертильності за допомогою ЕНГ, і зроблено висновок, що ЕНГ не має тератогенних ефектів.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Самці та самки щурів (4-5 тварин на групу) отримували підшкірно прототип імпланону, стрижні ЕВА (етиленвінілацетату сополімер), що містять 19 мг ЕНГ, або стрижні ЕВА, екстраговані метанолом (залишковий вміст ЕНГ становив 210 мкг) протягом 2 тижнів. Це дослідження з прототипом Імпланон не було повідомлено в досье NuvaRing і згадується тут лише для завершення. У цьому дослідженні не було повідомлено про значущі висновки.</p> <p>У досье NuvaRing повідомлялося про різні інші дослідження з прототипами стрижнів Імпланон: Місцеві та системні ефекти in vivo вивчали з використанням імплантатів з ЕНГ, які внутрішньом'язово вводили кроликам протягом 1</p>

	<p>тижня, підшкірно щурам протягом 13 тижнів і 2 років і собакам протягом 13 тижнів, 3, 4,6 і 5,8 років. За тваринами регулярно спостерігали на смертність, поведінкові та фізичні аномалії, місце введення, масу тіла та споживання їжі. Крім того, було проведено гематологію, клінічну хімію, аналіз сечі, загальне посмертне дослідження та гістопатологічні оцінки.</p> <p>У цих дослідженнях не було виявлено жодних системних місцевих аномалій, а тканина, що оточує імплантат, не мала чітких ознак місцевого подразнення. Спостерігалось утворення тонких волокнистих псевдокапсул навколо імплантату, але це є загальноприйнятою нормальною реакцією на інертні сторонні матеріали при підшкірній імплантації.</p> <p>Зроблено висновок, що Імпланон (містить ЕНГ) при хронічній імплантації під дерму дуже добре переноситься лабораторними тваринами.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	<p><i>Дослідження токсичності з іншими пристроями, що містять ЕНГ (NuvaRing)</i></p> <p>Інтравагінальні підгострі/субхронічні дослідження з NuvaRing (у поєднанні з ЕЕ) показують високу сироваткову експозицію ЕНГ у собак (897-2277 пг/мл; 21 день) і мавп (2800 пг/мл на день 7; 12 тижнів). Ці дослідження разом із 2-тижневим дослідженням на мавпах були попередньо оцінені в досьє NuvaRing. Дослідження мавп із сироватковою експозицією до 8-кратної експозиції ЕНГ порівняно з початковою експозицією ЕНГ людини (338 пг/мл) з Імпланон описували ефекти, які вважаються пов'язаними з фармакологічною активністю ЕНГ та ЕЕ.</p> <p><i>Введення в спеціальні дослідження тільки з імплантатами</i></p> <p>Діяльність з розробки імплантатів, що містять ЕНГ, включала низку прототипів імплантатів. Ці імплантати відрізнялися від остаточного дизайну Імпланон своїми розмірами та матеріалами, а також вмістом ЕНГ та швидкістю вивільнення ЕНГ.</p> <p>Ці імплантати являли собою або капсули Silastic, або стрижні ЕВА, покриті Silastic (для подальшого пояснення основних відмінностей конструкції див. Sam, 1992). На більш пізньому етапі розробки продукту було виявлено, що прототип імплантатів не був придатним для вивільнення достатньої кількості ЕНГ для досягнення контрацептивної активності протягом запланованої тривалості використання. Для того, щоб вмістити необхідну кількість ЕНГ і отримати досить високі швидкості</p>

вивільнення, від силастичної кришки відмовилися, а розміри стрижневого імплантату ЕВА були адаптовані. Це призвело до створення імплантату Імпланон, який представляв собою єдиний стрижень з ЕВА(етиленвінілацетату сополімер) довжиною 4 см і діаметром 2 мм, який містив 68 мг ЕНГ.

Токсикологічна оцінка Імпланон, описана в цьому досьє, базується на дослідженнях з використанням пристроїв повністю з ЕВА(етиленвінілацетату сополімер), а також імплантатів ЕВА/Silastic.

ВМС (Multiload) містить Evatane® 1040 VN04, вагінальне кільце (NuvaRing) Evatane® 1020 VN3 і Evatane® 28-25, а імплантат (Імпланон) містить Evatane® 1040 VN04 (оболонка) і Evatane® 28-25 (ядро). Таким чином, ВМС, вагінальне кільце та імплантат містять подібні сополімери ЕВА, які частково виробляються одним виробником з використанням тих самих допоміжних матеріалів і обладнання. Таким чином, дані, отримані для ВМС і вагінального кільця, вважаються доречними для токсикологічної оцінки імплантату, і дослідження з використанням NuvaRing і Multiload також були включені.

Спеціальні дослідження токсичності імплантатів

Програму токсикологічних досліджень імплантату, відповідних імплантатів і кілець, які також містять ЕВА, і екстракти, отримані з імплантатів, було проведено для оцінки місцевої переносимості, системної токсичності та потенційних сенсibiliзуючих ефектів імплантату та його хімічних компонентів *in vivo*, а також як токсичний потенціал *in vitro*.

Для вилучення біоматеріалів імплантату використовували наступні процедури. Частина імплантатів Імпланон екстрагували при 50°C протягом 72 годин з використанням таких екстракційних середовищ: 0,9% (мас./об.) сольовий розчин, 5% (об./об.) етанол у фізіологічному розчині, бавовняна олія, поліетиленгліколь 400 або ку́нжут. масло. Ці середовища були обрані або для імітації рідини організму, або для максимізації вилучення компонентів, які потенційно можуть вимиватися з імплантату (Рекомендації ISO 10993). Ці компоненти: вінілацетатний мономер, антиоксиданти Irganox 1076 і 3,5-ди-третичний бутил-4-гідрокситолуол (ВНТ), оцтова кислота та Irgawax 280. Останній компонент додається для зм'ясування полімерних гранул ЕВА, що призводить до полегшення транспортування під

час виробничого процесу. Екстракти вводили внутрішньовенно. (фізіологічний розчин, етанол) або і.р. (бавовняна олія, поліетиленгліколь 400 або кунжутна олія) для мишей.

Дослідження токсичності, проведені з використанням різних типів імплантатів і екстрактів, отриманих з імплантатів, проводилися відповідно до настанов ISO 10993 щодо біологічної оцінки медичних пристроїв. Результати, отримані з імплантатами ЕВА, покритими Silastic, також вважаються важливий для оцінки потенційної токсичності компонента ЕВА та потенційних речовин, що виділяються в Імпланон, оскільки вплив на тварин не буде обмежено наявністю покриття Silastic. Спеціальні дослідження токсичності, проведені з імплантатом Імпланон, позначені в таблиці стрілкою (⇒). Оскільки деякі дослідження були проведені з імплантатами, що містять ЕНГ, існує збіг з обговорюваними раніше дослідженнями хронічної токсичності ЕНГ.

Гостра токсичність:

Одноразові дози отриманих з імплантатів екстрактів, приготованих у різних екстракційних середовищах, вводили мишам внутрішньочеревним або внутрішньовенним шляхом. За тваринами спостерігали протягом 96 годин після введення. Особливу увагу звертали на зміни шкіри, шерсті, очей і слизових оболонок, а також на поведінку, дихання і дефекацію. Явних ознак токсичності або реакції на лікування Імпланон-екстрактами в ході досліджень не виявлено.

На завершення можна сказати, що потенційно вимивані компоненти в Імпланоні, отримані за допомогою міжнародно прийнятих стандартних тестів, не є токсичними в умовах *in vivo*.

Місцева токсичність

У досьє NuvaRing повідомляється про 4-тижневе дослідження на щурах із застосуванням стрижнів ЕВА-Silastic Імпланон різних розмірів і типів. Контрольні щури отримували пластикові еталонні імплантати негативного контролю USP. Були проведені смертність, маса тіла, споживання їжі та макроскопічне дослідження місця імплантації. Під час розтину тканина, яка безпосередньо оточувала імплантат, не мала ознак крововиливів, плівки чи інкапсуляції. У подібних дослідженнях тривалістю 13 тижнів на щурах і 4 тижні на собаках з імплантатами ЕВА-Silastic не було виявлено жодних системних місцевих аномалій, а тканина, що оточує імплантат, не мала чітких ознак

місцевого подразнення. Спостерігалось утворення тонких волокнистих псевдокапсул навколо імплантату, але це загально визнана нормальна реакція на інертні сторонні матеріали, коли імплантується підшкірно.

Крім того, кроликам інтравагінально протягом 5 днів вводили екстракт ВМС. Як уже було оцінено в досьє NuvaRing, макроскопічне дослідження піхви не виявило аномалій. Мікроскопічне дослідження вагінальної тканини показало лейкоцитарну інфільтрацію, від мінімальної до помірної, у цервікальній, центральній та каудальній частинах вагінальних тканин кроликів, які зазнали впливу нерозведеного екстракту.

В одній тварини спостерігались незначні крововиливи в центральному та каудальному відділах.

Подібні лейкоцитарні інфільтрати, хоча дещо нижчого ступеня, спостерігались у контрольних тварин. Індекс подразнення 0,8 був розрахований за результатами мікроскопічного дослідження вагінальних тканин. Застосовуючи шкалу оцінок, екстракт рентгеноконтрастного Multiload вважається не подразнювальним. Таким чином, матеріал ЕВА вважається таким, що не містить вимиваних сполук, які можуть подразнювати тканини піхви.

Стрижні ВМС внутрішньом'язово імплантували кроликам і видаляли через 7 днів. Як уже було оцінено в досьє NuvaRing, як під час макроскопічного, так і під час мікроскопічного дослідження всі результати були пов'язані з неминучою травмою імплантації. Крім того, частота та ступінь інкапсуляції були нижчими для паличок ЕВА порівняно з позитивним контролем. Зроблено висновок, що сополімер ЕВА не викликає токсикологічних ефектів при прямому контакті з живою тканиною.

Як було раніше оцінено в досьє NuvaRing, після 6 місяців впливу кільця плацебо ЕВА-Silastic у піхву макак-резус не спостерігалось запалення чи подразнення, які можна було б віднести на рахунок вагінального кільця. Мікроскопічне дослідження піхви, шийки матки та матки не виявило гістоморфологічних ознак реакції тканин на кільце. Тканини репродуктивного тракту мали морфологічні зміни, пов'язані з нормальними менструальними циклами, і кільце не викликало змін слизової оболонки піхви під час тривалого впливу.

Зроблено висновок, що пристрої, що містять ЕВА, включаючи імплантати Імпланон, не викликають місцевих аномалій у щурів, кроликів, собак і мавп після внутрішньом'язового, підшкірного або

вагінального введення. Це узгоджується з хорошою місцевою переносимістю, що спостерігається клінічно.

Потенціал сенсibilізації екстрагованого сополімеру ЕВА

Для оцінки сенсibilізуючого потенціалу екстрактів рентгеноконтрастного препарату Multiload було проведено тест на максимізацію на морській свинці. Самкам морських свинок робили внутрішньошкірні ін'єкції нерозведених екстрактів (з повним ад'ювантом Фрейнда або без нього) або контрольних екстрактів і подальшу шкірну провокацію на 22-й день, що не викликало аномальних шкірних реакцій. Зроблено висновок, що матеріал ЕВА не містить екстрагованих сполук із потенціалом сенсibilізації.

In vitro токсичність ЕВА-сopolімеру

Екстракти імпланону, виготовлені з різними екстракційними середовищами, були перевірені *in vitro* на їхню здатність викликати пошкодження клітин або пригнічення росту. Лізису клітин або зниження життєздатності клітин не виявлено. Крім того, лише нерозведені екстракти Імпланону (що відповідає нефізіологічному стану 1,5 імплантату/мл) незначно пригнічували ріст клітин, тоді як розведені (у 8 разів або більше) екстракти не показали цього результату.

Потенційно вимивані компоненти в Імпланоні, вилучені міжнародно прийнятими стандартними тестами, не є токсичними в умовах *in vitro*.

Токсикологічна оцінка сульфату барію

Наслідки для безпеки додавання сульфату барію (3% об./об.; 15 мг) на імплантат обговорювалися в оцінці ризику щодо можливої місцевої та системної токсичності внаслідок вивільнення іонів барію та частинок сульфату барію. Резюме наведено нижче; для більш детальної оцінки зверніться до посилянь і цитованих джерел.


Оцінка ризику враховувала такі факти та аргументи:

- Сульфат барію має дуже низьку розчинність у воді; приблизно 0,3 мкг/мл при 30°C
- Щоденне вивільнення з інтактного або пошкодженого імплантату іонів Ba^{++} надзвичайно низьке: < 0,1 мкг
- Найгірша оцінка загального вивільнення частинок сульфату барію з відкритих кінців імплантату становить < 11 мкг протягом приблизно 2 років. Ці невеликі кількості будуть фагоцитовані в місці нанесення макрофагами.

	<p>Ці кількості є токсикологічно незначними, враховуючи, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Іони Ba⁺⁺ є природними складовими людського організму, і щоденний харчовий та інгаляційний вплив на загальну популяцію становить > 1 мг. Нормальний вміст барію в організмі становить приблизно 22 мг, а нормальний вміст у крові – 1,2 мкг/л. <p>Крім того, існує тривалий клінічний досвід використання рентгеноконтрастних продуктів, наприклад:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вироби, видимі на рентгенівських променях, що містять сульфат барію, такі як стенти та внутрішньоматкові спіралі, були схвалені та широко використовуються без проблем безпеки, пов'язаних із сульфатом барію • Великі пероральні дози (грами) сульфату барію використовуються на рутинній основі з метою радіологічної діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту, не викликаючи серйозних проблем зі здоров'ям. <p>На основі оцінки ризику, яка широко обговорюється в, зроблено висновок, що використання сульфату барію в рентгеноконтрастному стрижні не очікується, що буде викликати занепокоєння щодо безпеки.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Дослідження гострої та (суб)хронічної токсичності на мишах, щурах, кроликах, собаках і мавпах показали, що ЕНГ після перорального, внутрішньочеревного, інтравагінального або підшкірного введення не має внутрішньої токсичності. На основі всього пакету даних зроблено висновок, що ДСГ, а також ЕНГ не мають властивих токсичних, генотоксичних і пухлинотенних властивостей. Крім того, зроблено висновок, що ДСГ та ЕНГ не мають репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку, але, як очікується з їхньої фармакологічної активності, вони оборотним чином пригнічують фертильність. Ці висновки підтверджуються тривалим (до 25 років) досвідом безпечного маркетингу комбінованих оральних контрацептивів, що містять ДСГ, а також близько 9 років безпечного парентерального застосування ЕНГ (у комбінації).</p> <p>Дослідження з використанням Імпланону, споріднених імплантатів, вагінальних кілець і екстрактів, отриманих з імплантатів, показали, що матеріали Імпланону добре переносяться лабораторними тваринами протягом тривалого періоду впливу. Крім того, продемонстровано, що компоненти, які потенційно вимиваються з імплантату, не є токсичними в умовах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. Матеріал ЕВА не містить вимиваних сполук</p>

	<p>із потенціалом сенсibiliзації у морських свинок. Не спостерігалось місцевої токсичності у мишей, щурів, кроликів і мавп після підшкірного, внутрішньом'язового або вагінального введення. Очікується, що використання сульфату барію в рентгеноконтрастному імпланті не спричинить проблем з безпекою, як оцінено в оцінці токсикологічного ризику.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Самбішкі Дмитрій Ігоревич

(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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакодинамічне/фармакокінетичне дослідження з однострижневим імплантатом (Org 32222), що містить 3-кетодезогестрел (Org 3236), у здорових жінок. Клінічний звіт за протоколом 34502.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з вересень 1989 по червень 1995
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд
9. Кількість досліджуваних	запланована: 15 жінок фактична: 15 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було дослідити фармакокінетику Org 32222, що відображається концентрацією Org 3236 у сироватці крові, вплив Org 32222 на функцію яєчників, судячи з концентрацій 17 β -естрадіолу та прогестерону в сироватці крові, а також вплив Org 32222 на характер кровотечі
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки віком від 20 до 35 років, з нормальною функцією яєчників і регулярними менструальними циклами від 24 до 35 днів, на даний момент не вагітні та не годують груддю. Вони повинні були бути готові покладатися на метод імплантації для контрацепції з додатковим використанням презервативів, повернутися в клініку для запланованих візитів і дати письмову інформовану згоду.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (партія CP 088007), який є субдермальним однострижневим етиленвінілацетатним (EVA) імплантатом, що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 фг/день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика. Концентрації Org 3236 у сироватці крові використовували як функцію швидкості вивільнення імплантату.</p> <p>Фармакодинаміка: ендокринні показники сироватки, включаючи 17β-естрадіол (E2), прогестерон (P) і глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG).</p> <p>Контрацептивна ефективність: Настання вагітності.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі реєструвалися суб'єктами в щоденникових картках.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, гемоглобіні, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації побічних реакцій (ПД).</p>
18. Статистичні методи	<p>Припинення: надано оцінки Каплана-Майєра кумулятивних показників припинення.</p> <p>Фармакокінетика: зведені статистичні дані та діаграми середніх концентрацій Org 3236 в межах суб'єкта наведено для періоду оцінки як під час лікування, так і після видалення.</p> <p>Фармакодинаміка: зведені статистичні дані концентрацій E2, SHBG і P наведені за період оцінки.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч. Дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів.</p> <p>Безпека: подано підсумкову статистику медичних та гінекологічних відхилень, мазка з шийки матки, гемоглобіну, частоти побічних явищ та життєво важливих ознак.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: 15 суб'єктів були зареєстровані та лікувались протягом 24 місяців. Загалом 12 суб'єктів погодилися на третій рік, і зрештою сім суб'єктів завершили п'ятирічний курс лікування. Дві суб'єкти</p>

	<p>припинили дослідження протягом продовженого періоду (один на третьому році через «планування вагітності» і один на п'ятому році через НЯ). Група Reference-Period-Analysis складалася з 15 суб'єктів. Ефективність: сироваткові концентрації Org 3236 досягли максимуму протягом перших двох тижнів після встановлення імплантату [середнє значення 635,0 (SD 243,3) пг/мл, n=15] і знизилися приблизно на 50% через шість місяців; Після цього концентрації з часом повільно знижувалися [п'ятий рік: середнє значення 145,5 (SD 64,4) пг/мл, n=7]. За одним винятком (через одне пікове значення) максимальні концентрації Р залишалися нижче 16 нмоль/л (рівень овуляторного прогестерону) протягом усього періоду лікування.</p> <p>Протягом перших шести місяців спостерігалось зниження концентрації E2. Після цього середні концентрації були близькими до тих, що спостерігалися до введення, а іноді й перевищували їх. Однак існувала велика міжпредметна та внутрішньопредметна варіація. Протягом першого року середні та медіанні концентрації SHBG були нижчими за скринінгові значення. Після цього значення повернулися до значень, близьких або вищих за значення скринінгу. Під час лікування інші засоби контрацепції не використовувалися. Під час лікування вагітностей не було.</p> <p>Типи вагінальних кровотеч: жоден учасник не припинив дослідження через нерегулярні кровотечі або аменорею. За всі контрольні періоди (RP) поширеність аменореї коливалася від 0 (для 5 із 21 контрольного періоду) до 33,3%, для рідкісних кровотеч діапазон був від 6,7% до 55,6%, для частих кровотеч діапазон був від 0 (для 13 RP) і 20,0%, а для тривалої кровотечі поширеність коливалася від 0 (для одного RP) до 27,3%. Середня кількість днів кровотечі з кров'янистими виділеннями була вищою в перших двох RP і коливалася на RP від 10,9 до 29,3. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями також була вищою в перших двох RP і коливалася від 1,8 до 3,4.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: усі 15 пацієнтів повідомили про принаймні один побічний ефект (100%). Двоє суб'єктів повідомили про серйозні НЯ (13,3%, не пов'язані). Один суб'єкт (6,7%) вибув через (серйозний) НЯ як основну причину (туберкульозна інфекція з плевральним</p>

	<p>випотом/плевритом). Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з прийомом ліків, були інфекції верхніх дихальних шляхів (53,3%), фарингіт (46,7%), акне (26,7%) і гарячка (26,7%). Жодне зі значень гемоглобіну не було клінічно відхилене. Жодних клінічних відхилень щодо гінекологічного та фізичного обстеження та артеріального тиску не спостерігалось. У п'яти суб'єктів спостерігалось клінічно значуще збільшення індексу маси тіла (>10%) порівняно з вихідним.</p> <p>Встановлення та видалення імплантату: протягом періоду дослідження не було виявлено аномалій на місці імплантування. Ускладнень під час введення та видалення не виникло. Середній час, необхідний для видалення, становив 5,0 хвилин.</p> <p>Після лікування: було зареєстровано одне СНЯ в період після лікування (кіста яєчника). Повідомлялося про чотири вагітності після лікування. Відновлення фертильності, судячи з відновлення менструації або відновлення рівня прогестерону в лютеїновій фазі, може бути підтверджено протягом 3 місяців після видалення імплантату у 14 із 15 суб'єктів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це одноцентрове непорівняльне дослідження за участю 15 жінок демонструє, що концентрації Org 3236 були достатніми для пригнічення овуляції та лютеїнізації. Під час лікування вагітностей не було. Оскільки значення 17β-естрадіолу показали значну варіацію між суб'єктами та між суб'єктами, здавалося, що функція яєчників не була повністю пригнічена. Тип кровотечі виявився прийнятним для всіх 15 жінок, оскільки не було припинення лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею. Org 32222 виявився безпечним препаратом, судячи з частоти та типу побічних ефектів та відсутності фізичних та гінекологічних відхилень. Встановлення та видалення імплантату пройшло без ускладнень. Відновлення фертильності може бути підтверджено протягом 3 місяців після видалення імплантату у 14 із 15 суб'єктів.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
Світлана Віталіївна Корнелюк
 (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 №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакодинамічне/фармакокінетичне дослідження з однострижневим імплантатом (Org 32222), що містить 3-кетодезогестрел (Org 3236), у здорових жінок. Клінічний звіт за протоколом 34503.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 червня 1989 року по травень 1995 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індонезія
9. Кількість досліджуваних	15 жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було дослідити фармакокінетику Org 32222, що відображається концентрацією Org 3236 у сироватці крові, вплив Org 32222 на функцію яєчників, судячи з концентрацій 17 β -естрадіолу та прогестерону в сироватці крові, а також вплив Org 32222 на характер кровотечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки з підтвердженою фертильністю (дитина та/або аборт), віком від 20 до 35 років, з регулярними менструальними циклами від 24 до 35 днів і наразі не вагітні та не годують груддю. Вони повинні були бути готові покладатися на метод імплантації для контрацепції з додатковим використанням презервативів, повернутися в клініку для

	запланованих візитів і дати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (партія CP 088007), який є субдермальним однострижневим етиленвінілацетатним (EVA) імплантатом, що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 фг/день. Тривалість лікування: Два роки з можливістю продовження лікування на один, два або три роки для суб'єктів, які дали письмову інформовану згоду.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика. Вимірювали концентрацію Org 3236 у сироватці крові. Фармакодинаміка: ендокринні показники сироватки, включаючи 17 β -естрадіол (E2), прогестерон (P) і глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG). Контрацептивна ефективність: Настання вагітності. Характер вагінальної кровотечі: вагінальна кровотеча реєструвалася суб'єктами в щоденникових картках
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, гемоглобіні, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації несприятливих переживань (ПД), а протягом п'ятого року вимірювали звичайні лабораторні параметри.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: зведені статистичні дані та діаграми середніх концентрацій Org 3236 в межах суб'єкта наведено для періоду оцінки як під час лікування, так і після видалення. Фармакодинаміка: зведені статистичні дані концентрацій E2, SHBG і P наведені за період оцінки. Характер вагінальних кровотеч. Дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів. Безпека: подано підсумкову статистику медичних та гінекологічних відхилень, мазок з шийки матки, гемоглобін, частоту побічних явищ, звичайні лабораторні параметри та життя важливі показники.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-

20. Результати ефективності

Кількість суб'єктів у дослідженні: 15 суб'єктів були зареєстровані та лікувались протягом 24 місяців. Усі вони погодилися й закінчили третій курс. Згодом десять суб'єктів погодилися на четвертий рік лікування та завершили його, тоді як зрештою сім суб'єктів погодилися на п'ятирічний курс лікування та завершили його. Жоден із суб'єктів не припинив навчання під час дослідження. Група Reference-Period-Analysis складалася з 15 суб'єктів.

Фармакокінетика та фармакодинаміка: концентрація Org 3236 у сироватці крові протягом перших шести тижнів після встановлення імплантату становила 709 пг/мл і знизилася до 388 пг/мл через шість місяців. Після цього концентрації з часом повільно знижувалися (п'ятий рік: середнє значення 169 пг/мл, діапазон 141–204 пг/мл, n=7).

Максимальні концентрації фосфору залишалися нижче 16 нмоль/л протягом усього періоду лікування для більшості пацієнтів. У чотирьох суб'єктів інколи спостерігалися максимальні концентрації P, що перевищували 16 нмоль/л, і в одного з цих суб'єктів рівні, що передбачають лютеїнізацію, були досягнуті протягом перших шести тижнів. Зниження концентрації E2 спостерігалось протягом перших 12 місяців. Після цього середні концентрації були близькими, а іноді й перевищували ті, що спостерігалися до введення. Спостерігалася значна міжсуб'єктна та внутрішньосуб'єктна варіація. Протягом перших 1,5 року середні та медіанні концентрації SHBG були нижчими за скринінгові значення. Після цього концентрації SHBG були близькі до скринінгових значень.

Під час лікування вагітностей не було. Протягом перших трьох років додаткові негормональні засоби контрацепції не використовувалися. Протягом четвертого та п'ятого курсу вони використовувалися деякими піддослідними, але детальної інформації немає.

Тип вагінальної кровотечі: жоден суб'єкт не був припинений через нерегулярні кровотечі або аменорею. За всі контрольні періоди (RPs) поширеність аменореї коливалася від 0 (для 9 з 20 контрольних періодів) до 33,3%.

Починаючи з RP 14 аменореї не було. Для рідкісних кровотеч діапазон становив від 20,0% до 73,3%, для частих кровотеч – від 0 (для 9 RP) до 16,7% і для тривалих кровотеч – від 13,3% до 42,9%. Середня кількість днів

	<p>кровотечі з кров'янистими виділеннями на РПІ коливалася від 16,5 до 31,7. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями коливалася від 1,9 до 3,7.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: десять із 15 суб'єктів (66,7%) повідомили про принаймні один побічний ефект. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. Жоден із суб'єктів не вибув через НЯ як основну причину. Найчастішими побічними явищами були анемія (26,7%), головний біль (20,0%) і лейкорей (20,0%). Жодне зі значень гемоглобіну не було клінічно відхиленним. Жодних клінічних відхилень щодо гінекологічного та фізичного обстеження та артеріального тиску не спостерігалось. У чотирьох суб'єктів спостерігалось клінічно значуще збільшення індексу маси тіла (>10%) порівняно з початковим рівнем.</p> <p>Встановлення та видалення імплантату: протягом періоду дослідження не було виявлено аномалій на місці імплантування. Ускладнень під час введення та видалення не виникло. Середній час, необхідний для видалення, становив 3,0 хвилини.</p> <p>Після лікування: повідомлялося про дві вагітності після лікування. Відновлення фертильності, судячи з відновлення менструації або відновлення рівня прогестерону в лютеїновій фазі, може бути підтверджено протягом 3 місяців після видалення імплантату у семи з восьми оцінюваних суб'єктів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це одноцентрове непорівняльне дослідження за участю 15 жінок демонструє, що концентрації Org 3236 були достатніми для пригнічення овуляції та нормальної лютеїнової функції. Ознаки лютеїнізації спостерігалися рідко. Рівні E2 показали значні внутрішньо- та міжсуб'єктні варіації, що вказує на те, що функція яєчників не була повністю пригнічена. Не повідомлялося про вагітність під час лікування. Тип кровотечі виявився прийнятним для всіх 15 жінок, оскільки не було припинення лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею. Org 32222 видається безпечним препаратом, судячи з частоти та типу побічних ефектів і відсутності фізичних та гінекологічних відхилень. Невелике збільшення індексу маси тіла було відзначено після 18 місяців використання. Введення та видалення Org 32222 пройшли без ускладнень. Відновлення фертильності може бути підтверджено протягом 3 місяців після</p>

видалення імплантату у семи з восьми суб'єктів, які підлягають оцінці.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


Світлана Віталіївна Герасименко
(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 № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження для оцінки впливу на функцію яєчників у здорових жінок-добровольців однострижневого вилуженого імплантату EVA, що вивільняє 40 мкг Org 3236/день (протокол 34504).
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З січня 1990 по вересень 1994
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	15 жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це фармакодинамічне дослідження має надати інформацію про вивільнення імплантату in vivo на другому році використання, що відображається концентраціями Org 3236 (етоногестрелу) у сироватці крові та впливом щоденного вивільнення 40 мкг Org 3236 на функцію яєчників і характер кровотечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні овуляторні цикли тривалістю 27-32 дні (± 3 дні); стерилізація або використання діафрагми/простирадла; вміння та бажання точно фіксувати інформацію про кровотечу, застосування додаткових ліків та фізичне самопочуття в щоденниковій картці; погодитися на використання бар'єрних методів контрацепції

	(за винятком випадків стерилізації) протягом усього дослідження; видимі яєчники за допомогою УЗД (УЗД); маса тіла від 80 до 120% від ідеальної маси тіла; та інформована письмова згода.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Версія Org 32222 (Implanon®), яка є субдермальним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236, з початковим вивільненням 67 мкг/день. Вилучена версія Org 32222 (партія CP088135) була отримана після екстракції стероїдів свіжоприготованого стержня (партія CP088007). Для цього використовували суміші етанол-вода. Результатом є вивільнення приблизно 40 мкг/день, що імітує другий рік використання <i>in vivo</i> .
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність (фармакодинаміка): функцію яєчників і характер кровотечі оцінювали за допомогою УЗД, дослідження цервікального слизу та забору зразків сироватки для ендокринних вимірювань, включаючи 17-естрадіол (E2), прогестерон (P), лютеїнізуючий гормон (LH), фолікулостимулюючий гормон (FSH).) і глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG). Концентрації Org 3236 у сироватці використовували як функцію швидкості вивільнення імплантату. Характер вагінальної кровотечі: вагінальна кровотеча реєструвалася суб'єктами в щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації побічних реакцій (ПД).
18. Статистичні методи	Ефективність (фармакодинаміка): параметрами для USS та ендокринних вимірювань були індивідуальні максимальні діаметри фолікулів (max FDs), індивідуальне середнє E2, мінімальне E2, медіана E2, максимальне E2, максимальне P, максимальне LH, максимальне FSH та середнє SHBG на оцінку. Зведені статистичні дані та частоти цих параметрів ефективності були надані для кожної оцінки. Для досліджень цервікального слизу були представлені зведені статистичні дані балів Інслера за оцінку та частотний розподіл результатів тесту на проникнення сперми (SPT). Були представлені зведені статистичні дані та цифри сироваткових концентрацій Org 3236 у залежності від часу. Значення після видалення

	<p>імплантату були виражені відносно значень безпосередньо перед видаленням.</p> <p>Тип вагінальної кровотечі: аналіз контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, проводився для оцінки даних про кровотечу. Для цього аналізу дані про кровотечу протягом послідовних 90-денних (еталонних) періодів використовувалися для оцінки характеру кровотечі.</p> <p>Безпека: зведена статистика життєво важливих ознак була представлена як фактичні значення, зміни порівняно з базовим рівнем і відносні зміни порівняно з базовим рівнем. Були надані зведені статистичні дані про медичні та гінекологічні аномалії та частоту побічних явищ.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>-</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: п'ятнадцять суб'єктів почали лікування вилуженою організацією 32222, які входили до групи всіх суб'єктів, які отримували лікування. Дванадцять суб'єктів пройшли однорічне лікування, п'ять суб'єктів завершили два роки і двоє суб'єктів чотири роки лікування. Група аналізу контрольного періоду складалася з п'ятнадцяти суб'єктів для контрольного періоду 1 і поступово зменшувалася протягом дослідження, що залишилося: дванадцять суб'єктів для контрольних періодів 2, 3 і 4, п'ять суб'єктів для контрольних періодів 5–8 і чотири суб'єкти для контрольного періоду 9.</p> <p>Ефективність (фармакодинаміка): більшість суб'єктів показали максимальну FD 15 × 30 мм під час скринінгу та після лікування. Під час лікування вимиваним Org 32222 деякі суб'єкти мали максимальну FD <15 мм, тоді як у деяких інших максимальна FD >30 мм. Під час скринінгу та після лікування нормальні овуляції спостерігалися майже в усіх суб'єктів, тоді як під час лікування овуляцій не спостерігалось.</p> <p>Максимальні концентрації ЛГ були нижчими за 12 МО/л майже для всіх суб'єктів після встановлення імплантату, тоді як під час скринінгу та після лікування для більшості суб'єктів вони становили 12 МО/л. Максимальні концентрації ФСГ були нижчими за 10 МО/л під час лікування майже для всіх суб'єктів, а максимальні концентрації ФСГ були нижчими за 10 нмоль/л після встановлення імплантату.</p> <p>Максимальні концентрації Р були >16 нмоль/л у всіх випадках під час скринінгу та після лікування. Концентрація E2 у сироватці істотно коливалася всередині та між суб'єктами протягом</p>

	<p>усього дослідження. Після встановлення імплантату середні індивідуальні середні, мінімальні, середні та максимальні концентрації E2 були, як правило, меншими порівняно із середніми концентраціями під час скринінгу, але після 24 місяців лікування вони майже дорівнювали значенням під час скринінгу. Концентрації SHBG у сироватці крові, які не вимірювалися регулярно для всіх суб'єктів, не змінювалися під час лікування. Середній бал за Інслером знизився після встановлення імплантату порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>Після введення імплантату сироватковій концентрації Org 3236 продемонстрували швидке зростання через 4 години; у всіх пацієнтів концентрація Org 3236 у сироватці крові була вище 90 пг/мл через 24 години після введення. Протягом періоду дослідження, що залишився, концентрації Org 3236 у сироватці крові поступово знижувалися, і середнє значення становило 186 пг/мл через 12 місяців і 158 пг/мл через 24 місяці.</p> <p>Перший раз концентрація <90 пг/мл відбулася після 2,3 років лікування в одного суб'єкта. Наприкінці лікування середні сироваткові концентрації Org 3236 швидко знизилися до 81 пг/мл через 48 годин і 37 пг/мл через 72 години після видалення.</p> <p>Тип вагінальної кровотечі: двоє суб'єктів припинили дослідження через нерегулярні кровотечі. Середнє значення кількості днів кровотечі з кров'янистими виділеннями протягом 90-денного контрольного періоду становило від 16,0 ($\pm 14,3$) днів у контрольний період 5 до 39,2 ($\pm 23,6$) днів у контрольний період 1. Середнє значення кількості кровотеч із кров'янистими виділеннями кількість епізодів протягом 90-денного контрольного періоду становила від 1,6 ($\pm 0,9$) епізодів у контрольний період 5 до 4,8 ($\pm 2,6$) епізодів у контрольний період 7.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: усі п'ятнадцять суб'єктів повідомили про принаймні один побічний ефект, з яких у тринадцяти були побічні ефекти, пов'язані з прийомом ліків. П'ять побічних явищ вважалися серйозними, один з яких, на думку дослідника, вважався ймовірно пов'язаним із досліджуваним препаратом. Два суб'єкти припинили участь у дослідженні через побічний ефект, за винятком кровотечі. Побічними явищами, пов'язаними з прийомом ліків, які найчастіше виникали, були головний біль (n=6, 40,0%) і депресія (n=5, 33,3%).</p> <p>Середнє зниження систолічного артеріального тиску від вихідного рівня спостерігалось</p>

	<p>протягом дворічного лікування Leached Org 32222, у той час як середній діастолічний артеріальний тиск, як виявилось, суттєво не змінився. Для індексу маси тіла (ІМТ) спостерігалось поступове збільшення після встановлення імплантату до середнього значення (SD) 5,8% ($\pm 6,1\%$) від базового ІМТ під час останньої оцінки.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Ультразвукові та ендокринні результати цього дослідження вказують на пригнічення овуляції протягом двох років лікування Leached Org 32222. Це підтверджується результатами концентрації Org 3236 у сироватці крові. Крім того, овуляція швидко поверталася після видалення імплантату. З цього дослідження можна зробити висновок, що вивільнення вилуженого Org 32222 (приблизно 40 мкг/день) пов'язане з достатньо високими концентраціями Org 3236 у сироватці крові, щоб пригнічувати овуляцію протягом принаймні двох років. Шляхом екстраполяції це вказує на термін служби контрацепції Org 32222 (Implanon®) у три роки. При лікуванні Leached Org 32222 спостерігалася тенденція до тривалих і частих нерегулярних кровотеч.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

 (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 № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, пілотне дослідження ефективності та безпеки однострижневого імплантату EVA, що вивільняє 60 мікрограмів 3-кетодезогестрелу (Org 3236)/день (Org 32222, Implanon®). Клінічний звіт за протоколом 34505
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1991 - лютий 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд
9. Кількість досліджуваних	Всього було включено 100 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити надійність контрацепції за допомогою частоти настання вагітності, визначити безпеку за допомогою регулярних медичних оглядів і визначити прийнятність за допомогою характеру вагінальних кровотеч і скарг суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове непорівняльне пілотне дослідження ефективності та безпеки
12. Основні критерії включення	Здорові жінки, сексуально активні та дітородні, віком від 18 до 40 років, з нормальними циклами тривалістю 24-35 днів і варіацією #3 дні. і в даний час не вагітна і не годує груддю. Вони мали бути готові покладатися на метод імплантації для контрацепції, повернутися до клініки для запланованих візитів, заповнити щоденникову

	картку з інформацією про кровотечі та дати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®] , партія CP 088066 і CP 090032), який є субдермальним однострижневим етиленвінілацетатним (EVA) імплантатом, що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 фг/день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: якщо є ознака підозри на вагітність, слід провести тест на вагітність. Вимірювання Org 3236: Вимірювали рівні Org 3236 у сироватці перед видаленням імплантату. Характер вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі реєструвалися суб'єктами в щоденникових картках.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, гемоглобіні, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та побічних ефектах (ПД).
18. Статистичні методи	Кумулятивну частоту припинення лікування розраховували за методом Каплана-Мейера для всіх причин разом і для конкретних причин, пов'язаних із кровотечею. Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів. Безпека: зведена статистика медичних та гінекологічних відхилень, частоти побічних реакцій, гемоглобіну, показників життєдіяльності та стану імплантату.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Кількість суб'єктів у дослідженні: 100 суб'єктам було зареєстровано та імплантовано Org 32222, 80 суб'єктам пройшли 24 місяці, 68 дали згоду на третій рік (60 суб'єктів пройшли), 51 суб'єкт вступив на четвертий рік, який закінчили 47 жінок. Група аналізу контрольного періоду складалася з усіх 100 суб'єктів. Тридцять два суб'єкти припинили дослідження, з яких вісім були втрачені для подальшого спостереження. Сукупний відсоток припинення лікування з усіх причин становив 13,4% після двох років, 23,5% через три роки та 28,0% після чотирьох років лікування. Загальна експозиція становила 296,1 жіночих років (3836 28-денних циклів).

	<p>Ефективність: не повідомлялося про випадки вагітності під час лікування.</p> <p>Типи вагінальних кровотеч: загалом сім суб'єктів припинили лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею (7,0%). За всі 16 контрольних періодів (РП) поширеність аменореї коливалася від 4,0% (РП 1) до 38,8% (РП 4). Відсоток пацієнтів із рідкісними кровотечами коливався від 24,4% до 51,8%, для частих кровотеч діапазон був від 0 (РП 9, 11, 12 і 14) до 6,1%, а частота тривалої кровотечі коливалася від 7,6% до 27,0%. Середня кількість днів кровотечі з кров'янистими виділеннями була вищою в перших двох РП і коливалася серед РП від 10,7 до 23,9. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями також була вищою в перших двох РП і коливалася від 1,7 до 2,7.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>1 711 / 5 000</p> <p>Безпека: загалом 44 суб'єкти (44,0%) повідомили про принаймні один побічний ефект. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. П'ять (5,0%) суб'єктів припинили участь через побічні ефекти як основну причину. Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з прийомом препарату, були запаморочення та головний біль (6,0% і 7,0% відповідно). Для жодного з інших побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, частота не перевищувала 4%. На 24-му місяці один суб'єкт одного разу мав клінічно значуще низьке значення гемоглобіну. За винятком «акне» та «злегка збільшеного тіла матки (обидва зареєстровані один раз), клінічно значущих змін від норми до патології не було повідомлено щодо фізикального обстеження та гінекологічного огляду. Більшість суб'єктів на момент видалення мали мазок І класу. Клас мазка Папаніколау, вищий за II, на момент видалення не спостерігався. Загального впливу на систолічний і діастолічний артеріальний тиск не було: клінічно значущі значення спостерігалися для одного суб'єкта. Вплив на індекс маси тіла було вказано незначним середнім збільшенням, починаючи з 18-го місяця оцінки: збільшення на 10% або більше в будь-який момент часу було повідомлено 24 суб'єктами.</p> <p>Встановлення та видалення імплантату: скарги, пов'язані з місцем імплантування, були рідкісними, три суб'єкти повідомили про «біль», а три — про «реакцію». Введення та видалення пройшло швидко та без ускладнень. Середній необхідний час становив 0,5 і 2,5 хв відповідно.</p> <p>Після лікування: оцінка після лікування була проведена для 68 суб'єктів. Один із них повідомив</p>

	<p>про «почервоніння на розрізі» через шість днів після видалення імплантату. З 29 суб'єктів, які не почали використовувати гормональний метод контрацепції та не завагітніли в період після лікування, 25 суб'єктів повідомили про менструальну кровотечу протягом трьох місяців, а у 22 суб'єктів це вважалося нормальним.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Це одноцентрове непорівняльне дослідження за участю 100 жінок демонструє, що Org 32222 забезпечує хорошу контрацептивну надійність, оскільки під час лікування не було жодної вагітності під час загального впливу 296,1 жінка-року. Характер кровотечі характеризується відносно низькою частотою кровотеч. Низький рівень вибуття через нерегулярні кровотечі або аменорею вказує на те, що характер кровотечі був прийнятним для більшості жінок. Org 32222 видається безпечним препаратом, судячи з частоти та типу побічних ефектів та відсутності клінічно значущих фізичних та гінекологічних відхилень протягом чотирьох років лікування. Невелике збільшення індексу маси тіла було відзначено після 18 місяців використання. Введення та видалення Org 32222 пройшло без ускладнень. У більшості жінок менструації відновилися протягом трьох місяців після лікування.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 Санітарно-гігієнічний контроль
 (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 № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите одноцентрове пілотне дослідження ефективності та безпеки однострижневого імплантату EVA, що вивільняє 60 мікрограмів 3-кетодезогестрелу (Org 3236)/день (Org 3222, Implanon®). Клінічний звіт за протоколом 34506.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 1990 року по червень 1996 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індонезія
9. Кількість досліджуваних	Всього було включено 200 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити надійність контрацепції за допомогою частоти настання вагітності, визначити безпеку за допомогою регулярних медичних оглядів і визначити прийнятність за допомогою характеру вагінальних кровотеч і скарг суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, єдиний центр, непорівняльне пілотне дослідження ефективності та безпеки
12. Основні критерії включення	Здорові жінки; сексуально активні та дітородні; вік від 18 до 40 років; з нормальними циклами тривалістю 24-35 днів і варіацією в 3 дні; на даний момент не вагітна або годує грудьми; готові покладатися на імплантований метод контрацепції, повертатися в клініку для запланованих візитів, заповнювати щоденникову картку з

	інформацією про кровотечі та давати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®] , партія CP 088066), який є підшкірним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 мкг/день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: якщо є ознаки підозри на вагітність, слід провести тест на вагітність. Характер вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі реєструвалися суб'єктами в щоденникових картках. Вимірювання Org 3236: Вимірювали рівні Org 3236 у сироватці перед видаленням імплантату.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, гемоглобіні, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та побічних ефектах (ПД).
18. Статистичні методи	Кумулятивну частоту припинення лікування розраховували за допомогою методу Каплана-Мейера для всіх причин разом і для конкретних причин, пов'язаних з кровотечею. Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів. Безпека: зведена статистика медичних та гінекологічних відхилень, частоти побічних реакцій, гемоглобіну, показників життєдіяльності та стану імплантату.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	Кількість суб'єктів у дослідженні: було зареєстровано двісті суб'єктів, які отримали імплантат з Org 32222, 193 суб'єкти закінчили 24 місяці, 150 вступили на третій курс (131 суб'єкт закінчив), 124 суб'єкти вступили на четвертий рік, який закінчили 96 жінок. Група аналізу контрольного періоду складалася з усіх 200 суб'єктів. П'ятдесят чотири суб'єкти припинили дослідження. Сукупний відсоток припинення лікування з усіх причин становив 3,5% через два роки, 15,7% через три роки та 34,7% після чотирьох років лікування. Загальна експозиція становила 658,4 жіночих років (8589,1 28-денних циклів).

	<p>Ефективність: не повідомлялося про випадки вагітності під час лікування.</p> <p>Типи вагінальних кровотеч: одна особа припинила участь через аменорею (0,5%). У всіх 17 контрольних періодах (RP) поширеність аменореї коливалася від 0 (RP 1) до 12,4% (RP 4). Відсоток суб'єктів із рідкісними кровотечами коливався від 12,3% (RP 10) до 36,8% (RP 1), для частих кровотеч діапазон становив від 0 (RP 7, 10 до 12, 15 і 16) до 13,8% (RP #, який також становив 90 днів, але почався через 28 днів після введення), а частота тривалої кровотечі коливалася від 1,9% (RP 15) до 24,1% (RP #). Середня кількість днів кровотечі з кров'янистими виділеннями була вищою в перших двох RP і зменшилася під час лікування з 26,7 (RP 1) до 16,3 днів (RP 16). Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями також була вищою в перших двох RP і коливалася від 2,6 до 3,4 під час лікування.</p> <p>Вимірювання Org 3236: результати Org 3236 представлені в окремому звіті про біоаналіз.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека: загалом 4 суб'єкти (2,0%) повідомили про принаймні один побічний ефект. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. Трое (1,5%) суб'єктів припинили дослідження через побічні ефекти як основну причину. Побічними ефектами, які вважалися пов'язаними з прийомом препарату, були головний біль і задишка (про які повідомили два та один суб'єкти відповідно). У шести суб'єктів один раз було клінічно значуще низьке значення гемоглобіну, а в одного суб'єкта це сталося двічі під час лікування. За винятком «головного болу» та «задишки» (про які повідомлялося двічі та один раз, відповідно), жодних клінічно значущих змін від норми до патології не було повідомлено щодо фізичного обстеження та гінекологічного огляду. Після видалення імплантату мазок I класу Папаніколау був зареєстрований для всіх суб'єктів, крім одного (Папаніколау II). Клінічно значущих значень систолічного та діастолічного артеріального тиску не спостерігалось. Вплив на індекс маси тіла вказував на невелике середнє збільшення (приблизно 2-7%), починаючи з 12-го місяця оцінки: збільшення на 10% або більше в будь-який момент часу було повідомлено 41 суб'єктом (20,5%).</p> <p>Встановлення та видалення імплантату: скарги, пов'язані з місцем імплантування, були рідкісними, один учасник повідомив про</p>

	<p>«біль». Введення та видалення пройшли без ускладнень, за винятком однієї особи (її імплантат зламався під час видалення, дві третини капсули було видалено). Середній час, необхідний для видалення, становив 2,0 хв. Після лікування: жодна з суб'єктів, яких оцінювали протягом тримісячного спостереження (n=69), не розпочала прийом гормональних контрацептивів і жодна з них не завагітніла в період після лікування. У всіх 69 суб'єктів менструація нормалізувалася протягом трьох місяців.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це одноцентрове непорівняльне дослідження за участю 200 жінок демонструє, що Org 32222 забезпечує хорошу контрацептивну надійність, оскільки під час лікування не було жодної вагітності під час загального впливу 658,4 жінка-року. Низький відсоток вибуття через нерегулярні кровотечі або аменорею вказує на те, що характер кровотечі був прийнятним для більшості жінок.</p> <p>Org 32222 видається безпечним препаратом, судячи з частоти та типу побічних ефектів та відсутності клінічно значущих фізичних та гінекологічних відхилень протягом чотирьох років лікування. Невелике збільшення індексу маси тіла спостерігалось після 12 місяців лікування. Введення та видалення Org 32222 пройшли без ускладнень для всіх пацієнтів, за винятком одного ускладнення при видаленні імплантату. У всіх жінок з оцінкою після лікування менструація нормалізувалася протягом трьох місяців після лікування.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Світлана Віталіївна Дегуренко (підпис)

 (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 № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове дослідження ефективності та безпеки однострижневого імплантату EVA (Org 32222, Implanon®), який вивільняє 3-кетодезогестрел (Org 3236) у здорових добровольців. Клінічний звіт за протоколом 34507 Остаточний звіт до трьох років лікування
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З листопада 1991 року по грудень 1996 року Вересень 1994 - червень 1996 (фармакокінетична оцінка)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Бельгія, Німеччина, Франція, Румунія, Нідерланди, Великобританія, Чілі, Швеція
9. Кількість досліджуваних	Всього було зареєстровано 636 жінок, 635 суб'єктів отримали імплант. У фармакокінетичному дослідженні брали участь вісім суб'єктів (Віденський дослідницький центр). Десять суб'єктів (дослідницький центр Winterswijk) брали участь у дослідженні того, як найкраще локалізувати імплантат за допомогою двох методів візуалізації.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Клінічне дослідження: визначити надійність контрацепції за допомогою частоти настання вагітності, безпечність за допомогою регулярних медичних оглядів і оцінки побічних ефектів, а

	також прийнятність за допомогою характеру вагінальних кровотеч. Фармакокінетичне дослідження: для оцінки біодоступності імплантату через 3 місяці, 1 і 2 роки після введення імплантату та для оцінки концентрації Org 3236 в імплантаті як функції часу протягом тривалого періоду часу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове, непорівняльне дослідження ефективності та безпеки з фармакокінетичною підгрупою в одному центрі та дослідженням локалізації імплантату в іншому центрі.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки; сексуально активні та дітородні; вік від 18 до 40 років; з нормальними циклами тривалістю 24-35 днів і інтраіндивідуальною варіацією плюс-мінус 3 дні; в даний час не вагітна або годує груддю. Маса тіла повинна становити від 80% до 130% від їхньої ідеальної маси тіла. Вони мали бути готові повернутися до клініки для запланованих візитів, заповнити щоденникову картку з інформацією про кровотечі та дати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Клінічне дослідження: Org 32222 (партія CP 090032), який є субдермальним однострижневим етиленвінілацетатним (EVA) імплантатом, що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 фг/день. Фармакокінетичне дослідження: ампули, що містять 150 мкг Org 3236 (партія CP 091089), використовували для повільного внутрішньовенного (в/в) болюсного введення (5 хв інфузії).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Клінічне дослідження: Ефективність: якщо були ознаки підозри на вагітність, проводився тест на вагітність. Вимірювання Org 3236: Вимірювали рівні Org 3236 у сироватці перед видаленням імплантату. Характер вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі реєструвалися суб'єктами в щоденникових картках. Безпека: оцінка безпеки базувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, лабораторних вимірюваннях (тільки для підгрупи з 8 суб'єктів, які брали участь у фармакокінетичному дослідженні), мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації побічних ефектів (ПД). Фармакокінетичні дослідження:

	<p>На основі концентрації Org 3236 у сироватці (виміряної за допомогою радіоімунологічного аналізу) після внутрішньовенного введення 150 мкг Org 3236 розраховували наступні фармакокінетичні параметри: C_{max}, (пг/мл), AUC₀₋₉₆ (пг@год/мл), AUC₀₋₄ (пг@год/мл), період напіврозподілу (год), період напіввиведення (год), центральний об'єм розподілу (л), загальний об'єм розподілу (л) і кліренс (л/год). Шляхом поєднання концентрації Org 3236 у сироватці крові внаслідок вивільнення Org 3236 з імплантату з оціненим кліренсом було розраховано швидкість вивільнення <i>in vivo</i> (мкг/добу) та біодоступність (%) імплантату. Зразки крові брали перед кожним внутрішньовенним введенням і через регулярні проміжки часу після цього протягом 4 днів (96 годин). Додаткові зразки крові брали кожні три місяці після встановлення імплантату та безпосередньо перед видаленням імплантату.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	<p>Клінічне дослідження: кумулятивні показники припинення лікування розраховувалися за допомогою методу Каплана-Мейера з усіх причин разом.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів. Кумулятивне припинення лікування через характер кровотечі розраховували за методом Каплана-Мейера. Безпека: зведена статистика фізичних та гінекологічних відхилень, виникнення побічних ефектів, життєво важливі ознаки, стан місця імплантування та час встановлення та видалення імплантату.</p> <p>Фармакокінетичне дослідження: було розраховано наступну описову статистику: середні значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації [CV (%)], мінімум, медіана, максимум.</p> <p>Сироваткові концентрації, виміряні за допомогою імплантату <i>in situ</i>, порівнювали як функцію часу з аналізом дисперсії повторних вимірювань з використанням ортогональних поліноміальних контрастів. Фармакокінетичні параметри після першого, другого та третього внутрішньовенного введення порівнювали з дисперсійним аналізом повторних вимірювань.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	Кількість суб'єктів у дослідженні: загалом було залучено 636 суб'єктів; Група всіх суб'єктів, які

	<p>отримували лікування, складалася з 635 суб'єктів, з яких 436 суб'єктів закінчили 24 місяці. З 436 суб'єктів 147 суб'єктів продовжили навчання на третьому курсі. Група Reference-Period-Analysis складалася з 603 суб'єктів. Загалом 205 суб'єктів припинили дослідження, а 4 були втрачені для подальшого спостереження. Сукупний відсоток припинення лікування з усіх причин становив 10% через 6 місяців, 20% через 12 місяців, 31% через 24 місяці лікування та 35% через 36 місяців. Ефективність: вагітностей під час лікування не було.</p> <p>Типи вагінальних кровотеч: загалом 121 суб'єкт припинив лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею (19,1%). За всі 12 контрольних періодів (RP) поширеність аменореї коливалася від 0,9% (RP 1) до 19,8% (RP 4). Відсоток пацієнтів із рідкісними кровотечами коливався від 51,0% (RP 1) до 29,3% (RP 9), для частих кровотеч діапазон становив від 2,3% (RP 11) до 11,5% (RP 1), а частота тривалої кровотечі коливався від 16,5% до 40,2% (RP 5 і 1 відповідно). Середня кількість днів кровотечі з кров'янистими виділеннями була вищою в перших двох РП і коливалася серед усіх РП від 17,5 до 30,3. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями також була вищою в перших двох РП і коливалася від 2,5 до 2,9.</p> <p>Фармакокінетичне дослідження: у ньому взяли участь вісім осіб. Середні арифметичні та стандартні відхилення (середнє ± стандартне відхилення) для параметрів, розрахованих за концентраціями Org 3236 у сироватці крові внаслідок вивільнення Org 3236 з імплантату, наведені в табл.</p> <p>Концентрації Org 3236 у сироватці протягом дворічного періоду дослідження через вивільнення Org 3236 з імплантату не можна було описати рівноважною концентрацією. Середній кліренс перед встановленням імплантату, через рік використання імплантату та після видалення імплантату становив відповідно 7,33, 8,46 та 6,93 л/год.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: загалом 479 суб'єктів (75,4%) повідомили про принаймні один побічний ефект. Про серйозні побічні ефекти повідомили 50 суб'єктів (7,9%), у шести з них СЯ вважалися ймовірно пов'язаними з наркотиками. П'ятдесят дев'ять (9,3%) суб'єктів припинили участь через побічні ефекти як основну причину. Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, були акне (14,5%), біль у грудях у жінок (12,9%), головний біль (11,3%), збільшення ваги (11,3%), біль у животі (6,6%) та</p>

	<p>зниження лібідо (5,4%). Однак спостерігався ефект центру, який показав, що ці побічні ефекти набагато частіше повідомлялися в центрі в Чилі порівняно з іншими центрами, за винятком акне. Протягом двох років лікування не спостерігалось постійних змін стандартних лабораторних параметрів у підгрупі з восьми суб'єктів. Не було повідомлено про жодні послідовні зміни від норми до патології (або навпаки) щодо фізичних оглядів та гінекологічних оцінок. У 12,8% пацієнтів під час дослідження акне зменшилося, тоді як у 12,6% суб'єктів акне або виникло, або погіршилося. У 31,3% суб'єктів дисменорея покращилася під час лікування, тоді як у 3,6% вона виникла або погіршилася. Більшість пацієнтів мали мазок I або II класу на момент видалення. Під час останнього візиту п'ять суб'єктів мали III клас за папами. Зміни (середнього) систолічного та діастолічного артеріального тиску порівняно з початковим рівнем були невеликими, але показали послідовне зниження в усі моменти часу. Вплив на індекс маси тіла було вказано незначним середнім підвищенням порівняно з початковим рівнем, починаючи з 3-го місяця оцінки. Середнє збільшення становило 0,80 кг/м² під час останнього візиту, що включає тих суб'єктів, які вибули через збільшення ваги. Середнє та середнє максимальне збільшення становило близько 5%. Встановлення та видалення імплантату: скарги на місце імплантування були рідкісними, найчастіше повідомлялося про біль (22 суб'єкти, 3,5%). Введення та видалення пройшло швидко і загалом без ускладнень. Середній час, необхідний для введення та видалення, становив 2,2 та 5,4 хвилини відповідно, а медіана – 2,0 та 4,0 хвилини. Підгрупа з 10 суб'єктів брала участь у дослідженні того, як локалізувати «втрачений» імплантат. Серед рентгенографії м'яких тканин і УЗД останній метод був найбільш успішним. Після лікування: оцінка після лікування була проведена для 581 суб'єкта. З цієї групи 329 осіб обрали негормональний метод контрацепції або не використовували метод контрацепції. Загалом у 299 (90,9%) із цих 329 суб'єктів менструація нормалізувалася протягом трьох місяців. Було зареєстровано двадцять чотири вагітності після лікування.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Клінічне дослідження: це багатоцентрове непорівняльне дослідження показало, що у 635 жінок із загальною експозицією Org 32222 1200 жінка-років (15653 28-денних циклів) не було жодної вагітності під час лікування. Спостерігалось зниження середнього</p>

систоличного артеріального тиску, а також середнього діастолічного артеріального тиску при всіх оцінках. Індекс маси тіла демонстрував поступове середнє збільшення в усі моменти часу. Неприйнятна картина кровотечі була причиною припинення у 121 (19,1%) пацієнтів, у той час як у 59 (9,3%) виникнення НЯ призвело до припинення. Введення та видалення імплантату загалом пройшло без ускладнень. Відновлення фертильності відбулося швидко після лікування. УЗД є методом вибору для локалізації «втрачених» імплантатів.

Фармакокінетичне дослідження: протягом дворічного періоду дослідження було виявлено, що середня швидкість вивільнення Org 3236 in vivo зменшилася з часом приблизно з 60 мкг/день через три місяці до 30 мкг/день через два роки з імплантатом in situ. Було встановлено, що середня біодоступність залишається постійною і становить приблизно 75%. Було виявлено, що середня концентрація Org 3236 у сироватці крові через вивільнення Org 3236 з імплантату зменшується з часом приблизно з 340 пг/мл (діапазон: від 272 до 481 пг/мл) через три місяці до 190 пг/мл (діапазон: від 139 до 254) пг/мл через два роки з імплантатом in situ. Було встановлено, що загальний кліренс Org 3236 залишався постійним протягом 2-річного періоду дослідження і становив приблизно 7,5 л/год.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


Світлана Віталіївна Лорюк
(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 №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите двоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження активності яєчників у здорових добровольців із однострижневим імплантатом EVA (Org 32222), що вивільняє 60 мкг 3-кетодезогестрелу (Org 3236) на день або з Norplant® Клінічний звіт за протоколом 34508.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З березня 1991 по грудень 1994.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія, Швеція
9. Кількість досліджуваних	Фінський центр, зареєстровано 20 жінок (Org 32222 n=10 і Norplant® n=10), шведський центр 12 суб'єктів (Org 32222 n=6 і Norplant® n=6).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження проводилося з метою вивчення: - фармакокінетика Org 32222, що відображається концентрацією Org 3236 у сироватці крові; - вплив щоденного вивільнення приблизно 67 мкг Org 3236 на функцію яєчників і характер вагінальної кровотечі; і - вплив Норплант® на функцію яєчників і характер вагінальної кровотечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите двоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні овуляторні цикли із середньою тривалістю між 24-35 днями та

	внутрішньоіндивідуальними коливаннями щонайбільше плюс-мінус 3 дні; здатність і готовність точно заповнювати щоденник з інформацією про кровотечу, застосування додаткових ліків і фізичне самопочуття; видимі яєчники за допомогою УЗД; маса тіла від 80% до 120% від ідеальної маси тіла; інформована письмова згода.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222, який є підшкірним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоноргестрел). Імплантат вставляється у плече і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/добу. Партія CP088066, яка була отримана від партії CP088007.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norplant [®] , який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic [®] . Кожна капсула містить 36 мг левоноргестрелу. Норплант [®] вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність (фармакодинаміка): функцію яєчників оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) та забору зразків сироватки для ендокринних вимірювань, включаючи 17β-естрадіол (E2), прогестерон (П) і глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГСПГ). Для оцінки вивільнення імплантату використовували концентрацію сироватки Org 3236 або левоноргестрелу (LNG). Характер вагінальної кровотечі: вагінальна кровотеча реєструвалася суб'єктами в щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації побічних реакцій (ПД).
18. Статистичні методи	Частоту припинення лікування оцінювали за методом Каплана-Мейера. Однорідність цих показників серед обох груп лікування та в обох центрах перевіряли за допомогою стратифікованого логарифмічного рангового тесту. Ефективність (фармакодинаміка): наведено підсумкову статистику параметрів УЗД та ендокринних вимірювань. Повторні аналізи вимірювань проводили для виявлення загальних групових відмінностей і лінійних тенденцій у часі. Наведено підсумкову статистику та цифри сироваткових концентрацій Org 3236 і левоноргестрелу в залежності від часу. Тип вагінальної кровотечі: аналіз контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією

	<p>охорони здоров'я, проводився для оцінки даних про кровотечу. Для цього аналізу дані про кровотечі протягом послідовних 90-денних (еталонних) періодів використовувалися для оцінки характеру кровотечі.</p> <p>Безпека: наведено підсумкову статистику медичних та гінекологічних відхилень, частоту побічних ефектів та життєво важливі показники.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: 32 суб'єкти були рандомізовані для лікування Org 32222 або Norplant[®], які були групою, у якій отримували лікування всі суб'єкти. Для Org 32222 9 суб'єктів пройшли дворічне лікування, а 7 – три роки. Одинадцять пацієнтів у групі Норплант[®] пройшли два роки лікування, тоді як 3 завершили три роки лікування. Група аналізу контрольного періоду складалася з 15 суб'єктів для Org 32222 та 16 для Norplant[®].</p> <p>У групі Org 32222 сім суб'єктів (43,8%) і в групі Norplant[®] п'ять суб'єктів (31,3%) припинили дослідження (NS).</p> <p>Ефективність: овуляція була підтверджена даними про розвиток фолікулів за допомогою USS та/або концентрацій P \$30 нмоль/л (овуляторний діапазон) під час скринінгу майже у всіх суб'єктів. Перша овуляція, підтверджена концентраціями фосфору \$30 нмоль/л і USS, під час лікування спостерігалася через 30 місяців для одного пацієнта (024) у групі Org 32222. З Норплантом[®] перша овуляція спостерігалася через 18 місяців (суб'єкт 040). Виявлення стійких фолікулів >30 мм під час лікування було дещо вищим для Norplant[®] порівняно з Org 32222; захворюваність становила 4,3% і 12,3% для Org 32222 і Norplant[®] відповідно. В обох групах під час лікування спостерігалася подібне зменшення максимальної товщини ендометрія до #4 мм.</p> <p>Виходячи з розвитку фолікулів, виявилось, що відновлення фертильності було негайним майже у всіх суб'єктів після видалення обох досліджуваних імплантатів.</p> <p>Середні значення середньої, мінімальної, медіани та максимальної концентрації E2 у суб'єкта продемонстрували зниження протягом перших чотирьох тижнів після встановлення імплантату з наступним поступовим підвищенням в обох групах лікування. Під час лікування ці значення виявилися вищими в групі Norplant[®] порівняно з групою Org 32222 (p#0,0001). Зниження рівня SHBG у сироватці крові було значно більшим у групі Norplant[®] порівняно з групою Org 32222</p>

	<p>($p=0,001$). . Це пригнічення концентрації SHBG відновлювалося зі швидкістю в середньому 6% на рік ($p<0,0001$).</p> <p>Після введення Org 32222 сироватковий Org 3236 показав швидке підвищення, що призвело до концентрацій >90 пг/мл в середньому через 6 годин (діапазон 2-8 годин). Протягом періоду дослідження, що залишився, концентрації Org 3236 поступово знижувалися, і середні значення становили 194 (діапазон 134-265) і 156 (діапазон 111-202) пг/мл через два і три роки відповідно. Після видалення Org 32222 концентрації Org 3236 показали швидке зниження, що призвело до концентрацій <90 пг/мл в середньому через 42 години (діапазон 0-126 годин). Після введення Norplant® концентрація СПГ показала швидке зростання протягом перших днів, хоча і з великою міжіндивідуальною варіабельністю. Концентрації СПГ поступово знижувалися протягом періоду лікування, що залишився, тоді як вони зменшувалися після видалення імплантату, хоча, очевидно, менш швидко, ніж для Org 3236.</p> <p>Тип вагінальної кровотечі: шість суб'єктів (37,5%) у групі Org 32222 і двоє (12,5%) у групі Norplant® припинили дослідження через нерегулярні кровотечі, зокрема через часті нерегулярні кровотечі та тривалу кровотечу. Середня кількість днів з виділеннями крові коливалася протягом усіх контрольних періодів від 12,4 до 38,2 днів для Org 32222. Для Norplant® ці середні цифри коливалися від 21,1 до 30,3 днів. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями становила від 2,2 до 4,0 для Org 32222 і від 3,3 до 5,0 для Norplant®. Майже для всіх контрольних періодів середня кількість епізодів кровотечі була вищою для Norplant® порівняно з Org 32222. Виникнення аменореї та рідкісних кровотеч виявилися вищими для Org 32222, ніж для Norplant®.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: у кожній із груп лікування 11 суб'єктів повідомили про принаймні один побічний ефект, з яких 5 мали побічний ефект, пов'язаний із прийомом препарату. Два суб'єкти групи Org 32222 мали серйозні побічні ефекти, не пов'язані з досліджуванним препаратом, на думку дослідника. Один суб'єкт із групи Норплант® припинив участь у дослідженні через побічний ефект, пов'язаний із застосуванням препарату, випадки кровотечі виключені. Найбільш часто зареєстрованими побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, для Org 32222 були «розлади шкіри та придатків»; двоє пацієнтів повідомили про акне, тоді як двоє інших повідомили про підвищену пітливість. Для</p>

	<p>препарату Норплант® «розлади центральної та периферичної нервової системи» були найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату; двоє суб'єктів повідомили про головний біль і один повідомив про мігрень. Під час фізикального та гінекологічного обстеження не спостерігалось жодних клінічно важливих змін від нормального вихідного рівня до відхилень після видалення імплантату. Жоден із суб'єктів не продемонстрував класи III–V за РАР на початковому етапі чи видаленні імплантату. Як для систолічного, так і для діастолічного артеріального тиску середні зміни порівняно з вихідним рівнем послідовно були в бік невеликого зниження в групі Org 32222. Для препарату Норплант® ці середні зміни змінювалися для систолічного артеріального тиску в бік незначного підвищення або незначного зниження та для діастолічного артеріального тиску постійно в бік зниження. Під час лікування спостерігалось поступове зростання індексу маси тіла, який був однаковим в обох групах.</p> <p>Видалення імплантату: не повідомлялося про ускладнення під час встановлення імплантату Org 32222 і Norplant®. Видалення Org 32222 пройшло без ускладнень, у той час як ускладнення при видаленні Норпланту® зафіксовано в одного обстежуваного. Середній час, необхідний для видалення імплантату, був значно меншим для Org 32222 (5,9 хв, SD 3,4), ніж для Norplant® (17,9 хв, SD 9,9).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Поточне двоцентрове порівняльне дослідження між Org 32222 і Norplant® на 32 здорових добровольцях демонструє, що протягом восьми годин після введення Org 32222 сироваткові концентрації Org 3236 очевидно достатні, з невеликими міжіндивідуальними варіаціями, щоб захистити суб'єктів від вагітності. Функція яєчників була повністю пригнічена протягом двох років за допомогою Org 32222. На третьому році лікування овуляції спостерігалися рідко, але вони не призвели до вагітності в цій «незахищеній» популяції. Навпаки, Norplant® створював сироваткові концентрації левоноргестрелу з великою варіабельністю. При Норплант® перша овуляція спостерігалася через 18 місяців. Відновлення фертильності відбулося негайно після видалення обох досліджуваних імплантатів. Рівень вибуття через нерегулярні кровотечі з Org 32222 (37,5%) був трохи, але незначно вищим, ніж з Norplant® (12,5%). Обидва пристрої мали однакові, прийнятні показники безпеки, судячи з показників несприятливого досвіду. Зміни</p>

артеріального тиску були незначними в обох групах лікування. Середній час, необхідний для видалення імплантату, був значно меншим для Org 32222, ніж для Norplant®. Про ускладнення при видаленні не повідомлялося, за винятком одного пацієнта в групі Норплант®.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


Світлана Михайлівна Лоренко
(підпис)
(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 № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, порівняльне чотирицентрове дослідження для оцінки впливу Імпланону® (Org 32222) і Норпланта®-6 на різні фактори згортання крові, тромбоцити, фібриноліз і параметри печінки у здорових жінок-добровольців Клінічний звіт за протоколом 34509.
6. Фаза клінічного випробування	ІІА
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1992 – березень 1995.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія, Швеція
9. Кількість досліджуваних	Загалом було рандомізовано 86 жінок (Org 32222: n=43 і Norplant®: n=43).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити вплив Org 32222 на гемостатичну систему та різні параметри печінки порівняно з Norplant®. Для тих суб'єктів, які бажають продовжити лікування через шість місяців: - визначити контрацептивну надійність за показником вагітності; - визначити безпеку за допомогою регулярних медичних оглядів та оцінки несприятливих переживань (ПД); і - визначити прийнятність за картинами вагінальних кровотеч.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, групове порівняльне чотирицентрове дослідження.

12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років; сексуально активні та дітородні; добре фізичне та психічне здоров'я; не палити, або викурювати максимум 10 сигарет/день; нормальні цикли із середньою тривалістю 24-35 днів (інтраіндивідуальна варіація щонайбільше плюс-мінус 3 дні); вміння та бажання акуратно заповнювати щоденник відомостями про кровотечі; бажання повернутися в клініку в обумовлені терміни; маса тіла від 80% до 130% від ідеальної маси тіла; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®]), який є підшкірним однотрижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел). Імплантат вставляється у плече і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/добу. Партія CP090032.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norplant [®] , який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic [®] . Кожна капсула містить 36 мг левоноргестру (LNG) л. Норплант [®] вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Специфічна безпека та ефективність: параметри гемостазу та функції печінки оцінювали через 1, 3 та 6 місяців лікування. Гемостаз оцінювали за параметрами, що відображають активацію та пригнічення коагуляції та фібринолізу. Оцінено кількість тромбоцитів і орозомукоїд. Функцію печінки визначали за вмістом загального білірубіну в сироватці крові, γ GT, ALAT, ASAT, лужної фосфатази та загального альбуміну. Ефективність контрацепції ґрунтувалася на оцінці вагітності під час лікування. Вимірювання Org 3236/LNG: рівень Org 3236 або LNG у сироватці крові вимірювали безпосередньо перед видаленням імплантату. Картина вагінальної кровотечі: запис суб'єктив у щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна безпека: фізичне та гінекологічне обстеження, мазок з шийки матки, показники життєдіяльності та побічні реакції (ПД).
18. Статистичні методи	Кумулятивні частоти припинення лікування розраховували за методом Каплана-Мейера. Тест логарифмічного рангу, стратифікований для центру, використовувався для перевірки часу до припинення лікування на відмінності в лікуванні. Специфічна безпека та ефективність: для гемостатичних параметрів порівняння змін щодо початкового рівня лікування проводили за допомогою ANCOVA з центром факторів і

	<p>лікуванням, а також базовими значеннями як коваріатом. Асоційоване найменше Квадрати середніх використовувалися як базові скориговані оцінки для розташування. Було перевірено припущення моделі, а для непараметричного порівняння лікування було використано тест Кохрена-Мантела Хенсзеля. Щодо параметрів печінки, порівняння відносних змін у групі лікування від вихідного рівня (%) проводили за допомогою скоригованих по центру тестів Кохрена-Мантела Гензеля.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів.</p> <p>Загальна безпека: наведено підсумкову статистику медичних та гінекологічних аномалій, побічних явищ і життєво важливих ознак. Для показників життєдіяльності порівняння змін щодо вихідного рівня проводили за допомогою скоригованого за центром тесту Кохрена-Мантела-Гензеля.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: 86 суб'єктів були рандомізовані до Org 32222 або Norplant[®], які становили групу, у якій проходили лікування всі суб'єкти. В обох групах 41 суб'єкт пройшов шість місяців лікування. Для Org 32222 21 суб'єкт і для Norplant[®] 23 суб'єкти пройшли дворічне лікування. Група аналізу контрольного періоду складалася з 42 суб'єктів для Org 32222 і 43 для Norplant[®]. У групі Org 32222 22 суб'єкти (51,2%) і в групі Norplant[®] 20 суб'єктів (46,5%) припинили участь у дослідженні. Порівняння кумулятивних показників припинення лікування не досягло значущості (p=0,55).</p> <p>Специфічна безпека та ефективність: загалом зміни гемостатичних параметрів порівняно з початковим рівнем були невеликими та в межах референсних діапазонів. Не виявлено стійких статистично значущих відмінностей між групами щодо параметрів коагуляції. Активність фактора VII і протеїну С знизилася в обох групах лікування, тоді як активність протеїну S і AT-III дещо зросла. Порівнянне зниження D-димеру фібрину спостерігалось для обох методів лікування. Зниження протромбінового часу було значно меншим для Org 32222, ніж для Norplant[®] у всіх трьох точках часу. Для активованого часткового тромбoplastинового часу суттєвих відмінностей у лікуванні виявлено не було. Не спостерігалось жодних відмінностей у змінах</p>

	<p>фібринолітичного параметра активності плазміногену порівняно з початковим рівнем. В обох групах спостерігалось невелике зниження активності $\alpha 2$-антиплазміну, ступінь якого був статистично значуще вищим у групі Норплант® на 1 і 6 місяці. Статистично значущі відмінності в змінах інгібітора активатора плазміногену (PAI-1) між групами лікування не спостерігалися. Зміни кількості тромбоцитів і орозомукоїду були невеликими та подібними в обох групах. Аналіз параметрів функції печінки показав кілька відмінностей у лікуванні, які досягли статистичної значущості та були на користь Org 32222. Заслужують на увагу підвищення загального білірубіну та γ-глутамілтрансферази (γGT). Збільшення загального білірубіну при лікуванні Org 32222 було меншим, ніж підвищення, що спостерігалось при застосуванні Норплант®, але досягло статистичної значущості лише після 3-місячної оцінки. Під час обох курсів лікування спостерігалось зниження ALAT, ASAT і лужної фосфатази. Статистично достовірно більше зниження було виявлено в групі Org 32222 для ALAT на 6-му місяці та останньому вимірюванні та для лужної фосфатази на 1-му місяці порівняно з Norplant®. Сироватковий альбумін продемонстрував порівняно невелике підвищення порівняно з вихідним рівнем в обох групах. Одна суб'єктка (Org 32222) була вагітна на момент вступу до дослідження. Жодна з суб'єктів не завагітніла під час лікування, і відбулося дві вагітності після лікування.</p> <p>Характер вагінальної кровотечі: для Org 32222 19 суб'єктів (44,2%) і для Norplant® 11 суб'єктів (25,6%) припинили дослідження через нерегулярні кровотечі або аменорею. Групове порівняння кумулятивних показників припинення лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею не досягло значущості ($p=0,089$). Для більшості контрольних періодів частота аменореї, рідкісних кровотеч, частих кровотеч і тривалих кровотеч була вищою в групі Org 32222, ніж у групі Норплант®. Середня кількість днів кровотечі коливалася протягом усіх контрольних періодів від 18,0 до 39,0 для обох груп, тоді як середня кількість днів кровотечі коливалася від 4,5 до 9,0 для Org 32222 і від 10,0 до 14,0 для Norplant®.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальна безпека: в обох групах лікування більшість суб'єктів повідомили про принаймні один побічний ефект (83,7% і 95,3% для Org 32222 і Norplant® відповідно), з яких для Org 32222 44,2% і для Norplant® 53,5% цих суб'єктів приймали препарат, пов'язані з ПЕ. Два суб'єкти</p>

	<p>групи Org 32222 мали побічні ефекти, не пов'язані з досліджуваним препаратом, на думку дослідника, які вважалися серйозними. У одного суб'єкта групи Норплант® був серйозний побічний ефект, який, на думку дослідника, навряд чи був пов'язаний із дослідним лікуванням. Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з прийомом препарату, для обох груп були «розлади шкіри та придатків» (32,6% і 27,9% для Org 32222 і Norplant® відповідно). У цій системі організму акне (27,9% для обох груп) було найпоширенішим ПД. Крім того, зазвичай повідомлялося про побічні ефекти, класифіковані як «центральна та периферична нервова система» і включали «головний біль» як найбільш часто зареєстровану подію (11,6% і 9,3% для Org 32222 і Norplant® відповідно). Для Norplant® також часто повідомлялося про побічні ефекти, класифіковані як «порушення у місці застосування» (16,3%), і в основному включали «біль під час ін'єкції як найчастішу подію (11,6%).</p> <p>Під час фізикального та гінекологічного обстеження не спостерігалось жодних клінічно важливих змін від нормального початкового рівня до ненормального під час останнього вимірювання (під час видалення імплантату). Жоден із суб'єктів не продемонстрував класи III–V за Папаніколау ні на початку, ні під час останнього вимірювання. Зрушення щодо базового рівня акне та дисменореї були на користь Org 32222 порівняно з Norplant®. Середні зміни систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня не були послідовними з часом. Середні зміни були невеликими, і статистично значущих відмінностей у лікуванні не спостерігалось. Для Norplant® один суб'єкт продемонстрував клінічно значуще підвищення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску під час лікування.</p> <p>Обидві групи лікування показали однакові незначні зміни частоти серцевих скорочень, діастолічного та систолічного артеріального тиску. П'ять суб'єктів (11,6%) на Org 32222 і шість суб'єктів (14,0) на Norplant® продемонстрували клінічно значуще збільшення індексу маси тіла (>10% від початкового значення).</p> <p>Введення та видалення імплантату: середній час, необхідний для введення та видалення імплантату, був меншим для Org 32222, ніж для Norplant®: час введення становив 2,0 хв і 4,0 хв для Org 32222 і Norplant® відповідно, тоді як час видалення становив 2,5 хв і 8,0 хв, відповідно.</p>
22. Висновок (заклучення)	Це чотирицентрове порівняльне дослідження між Org 32222 і Norplant® за участю 86 здорових

добровольців демонструє, що зміни гемостатичних параметрів, виміряних загалом, були незначними та подібними в обох групах лікування. Тому результати не вказують на протромботичний стан при лікуванні Org 32222 і Norplant®.

Що стосується тестів функції печінки, спостерігалось підвищення загального білірубину та γ -GT в обох групах лікування. Загалом рівень печінкових ферментів знизився під час обох процедур, що вказує на відсутність негативного впливу на печінку. В обох групах не було вагітностей під час лікування.

Неприйнятні форми вагінальної кровотечі частіше призводили до припинення в групі Org 32222, ніж у групі Норплант®. Однак частота припинення лікування через неприйнятні форми вагінальної кровотечі не мала статистично значущих відмінностей між двома методами лікування.

Найпоширенішими побічними ефектами в обох групах лікування були акне та головний біль. Під час лікування спостерігалось невелике середнє збільшення індексу маси тіла, яке було порівняним в обох групах. Для Org 32222 ускладнення при введенні були зареєстровані в одного суб'єкта. У групі Норплант® три видалення супроводжувалися ускладненнями. Встановлення та видалення імплантату відбувалося набагато швидше для Org 32222, ніж для Norplant®.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Світлана Віталіївна Нордман
(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 № 9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите двоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження Implanon® (Org 32222) і Norplant® з нерандомізованою контрольною групою користувачів Cu 250 з багаторазовим навантаженням щодо ліпідного обміну, ефективності та безпеки у здорових жінок-волонтерів Клінічний звіт за протоколом 34510 Остаточний звіт до трьох років лікування
6. Фаза клінічного випробування	ІІА
7. Період проведення клінічного випробування	3 березня 1992 по липень 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд, Індонезія
9. Кількість досліджуваних	Загалом було зареєстровано 165 жінок (центр RI 002, n=135 і центр T 002, n=30), з яких 120 були рандомізовані на Org 32222 або Norplant®, а 45 були користувачами Multiload Cu 250.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями цього дослідження були: - надати інформацію про можливу різницю у впливі Org 32222 і Norplant® на метаболізм ліпідів і вплив обох препаратів у порівнянні з Multiload Cu 250; - вивчити контрацептивну ефективність та безпеку Org 32222 шляхом регулярних медичних оглядів та оцінки побічних ефектів (ПД); і

	- вивчити характер вагінальних кровотеч та суб'єктивні скарги Org 32222 та Norplant®.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите двоцентрове рандомізоване дослідження, у якому порівнювали Org 32222 і Norplant® з нерандомізованою контрольною групою користувачів Multiload Cu 250.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли тривалістю 24-35 днів (внутрішньоіндивідуальна варіація максимум плюс-мінус три дні); вміння та бажання акуратно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі; бажання повернутися до клініки, коли це передбачено; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (партія CP090032), який є субдермальним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоноргестрел, 3-кетодезогестрел). Імплантат вставляється у плече і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/добу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтна терапія: Norplant®, який є субдермальним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic®. Кожна капсула містить 36 мг левоноргестрелу. Норплант® вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу. Контроль: Multiload Cu 250, мідна внутрішньоматкова спіраль з мідною поверхнею 250 мм ² .
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Специфічна безпека: параметри ліпідного обміну визначали до встановлення імплантату та після 3, 6, 12, 18, 24 і, для тих, хто погодився на продовжений період, 36 місяців лікування. Були оцінені концентрації загального холестерину, загальних тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і загальних аполіпопротеїнів AI, AII і B. Контрацептивна ефективність: на основі оцінки вагітності під час лікування. Вимірювання Org 3236/LNG: рівень Org 3236 або LNG у сироватці вимірювали безпосередньо перед видаленням імплантату. Картина вагінальної кровотечі: запис суб'єктів у щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна безпека: базується на фізикальному та гінекологічному огляді, показниках життєдіяльності, гемоглобіні та побічних ефектах.
18. Статистичні методи	Кумулятивні частоти припинення лікування розраховували за методом Каплана-Мейєра. Тест

	<p>логарифмічного рангу, стратифікований для центру, використовувався для перевірки однорідності показників припинення в двох групах імплантатів.</p> <p>Специфічна безпека та контрацептивна ефективність: зміни від початкового рівня були протестовані на відмінності в лікуванні за допомогою ANCOVA з факторами лікування та базовим рівнем у центрі та коваріаті, використовуючи F-тест для контрасту лікування. Для контрасту лікування було розраховано 95% довірчі інтервали. Зміну від вихідного рівня оцінювали для обох груп із використанням звичайних середніх. Було перевірено припущення моделі. Для непараметричного порівняння лікування використовувався скоригований по центру тест Кохрена-Мантеля-Гензеля та були розраховані оцінки з 95% довірчими інтервалами для контрастів лікування.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів.</p> <p>Загальна безпека: для перевірки змін артеріального тиску (АТ) та індексу маси тіла (ІМТ) щодо відмінностей у лікуванні використовувався скоригований по центру тест Кохрена-Мантеля-Гензеля.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: загалом 120 суб'єктів були рандомізовані до Org 32222 або Norplant® (60 суб'єктів у кожній групі, з яких 45 у центрі RI 002 і 15 у центрі T 002), тоді як контрольна група з 45 суб'єктів використовувала ВМС було включено лише в центр RI 002. Усі суб'єкти були включені до груп «Рандомізовані всі суб'єкти», «Лікувані всі суб'єкти» та «Аналіз контрольного періоду». Для Org 32222 58 суб'єктів (96,7%), для Norplant® 59 суб'єктів (98,3%) і для ВМС 44 (97,8%) суб'єкти пройшли 24-місячне лікування. Дослідження було продовжено до трьох років у центрі RI 002, на що дали згоду 42 із 45 суб'єктів на Org 32222, усі на Norplant® (n=45) і 43 суб'єкти на ВМС.</p> <p>Специфічна безпека: загалом зміни, що спостерігалися в параметрах ліпідів та ліпопротеїнів, були невеликими та порівнянними для обох груп імплантатів. Результати центру RI 002, який включав 75% досліджуваної популяції імплантатів, а також контрольну групу ВМС, показали наступні зміни, які були порівнянними</p>

для обох груп імплантатів, а також для групи ВМС, якщо не зазначено інше. Спостерігалось невелике зниження рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, загального рівня тригліцеридів і незначне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ і співвідношення ЛПВЩ/загальний холестерин і ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ. Аполіпопротеїн А-I мав тенденцію до незначного зниження з обома імплантатами, як це також спостерігалось в групі ВМС. Особливих змін аполіпопротеїну А-II не спостерігалось. Аполіпопротеїн В був знижений в обох групах імплантатів, тоді як у групі ВМС спостерігалось підвищення після 12-місячної оцінки. Співвідношення аполіпопротеїну А-I/В було дещо підвищеним для Org 32222, тоді як для Norplant® переважало зниження. Результати, отримані в групі ВМС для цього співвідношення, були подібні до результатів Org 32222. На відміну від центру RI 002, результати для груп імплантатів з меншого центру T 002 вказували на підвищення загального холестерину та зниження холестерину ЛПВЩ. Подібно до RI 002, загальні тригліцериди були знижені, але більшою мірою. Відповідно, розраховані значення холестерину ЛПНЩ показали підвищення порівняно з вихідним рівнем, а співвідношення ЛПВЩ/загальний холестерин і ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ були зменшені, а не збільшені.

Рівні аполіпопротеїну А-I підвищилися порівняно з початковим рівнем, тоді як аполіпопротеїн А-II не показав особливих змін з обома імплантатами. Рівні аполіпопротеїну В були підвищені, а співвідношення аполіпопротеїну А-I/В було знижено в групі Org 32222 і трохи підвищилось в групі Norplant®.

Поєднання результатів обох центрів між груповим порівнянням Org 32222 і Norplant® показало, що невеликі зміни від вихідного рівня були загалом або більш позитивними, або менш негативними в групі Org 32222 для всіх перевірених параметрів, але відмінності досягли статистичної значущості лише в одному або дві точки часу для загального холестерину, холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїнів А-I та А-II. Для співвідношень ЛПВЩ/загальний холестерин, ЛПВЩ/ЛПНЩ-холестерин та аполіпопротеїнів А-I/В не спостерігалось стійких відмінностей між Org 32222 і Norplant®, і статистична значущість була виявлена лише для аполіпопротеїнів А-I/В через 18 місяців.

Ефективність контрацепції: жодна з суб'єктів не завагітніла під час лікування або протягом періоду спостереження після лікування.

	<p>Характер вагінальної кровотечі: жоден суб'єкт не був припинений через нерегулярну кровотечу або аменорею. Виявилось, що користувачі Org 32222 відчували меншу кровотечу, ніж користувачі Norplant®, про що свідчить менша кількість днів В-S та епізодів В-S, а також менший внесок у них кровотечі (на відміну від кровомазання). Відповідно до цього, вища частота аменореї була виявлена в групі Org 32222 порівняно з групою Norplant®. Не спостерігалось стійких відмінностей між групами щодо рідкісних, частих і тривалих кровотеч. У групі ВМС загальний досвід В-S був порівнянним для обох імплантатів, але з меншою різницею між пацієнтами, хоча майже всі В S стосувалися кровотечі. З індексів характеру кровотечі лише нечаста кровотеча спостерігалася для групи ВМС і відсутність аменореї, частих або тривалих кровотеч. З цього випливає, що з імплантатами загальна вагінальна крововтрата зменшується, але виникає менш регулярний характер.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна безпека: лише центр Т 002 повідомив про побічні ефекти під час дослідження. Чотирнадцять суб'єктів у групі Org 32222 (23,3%) і 15 у групі Норплант® (25,0%) повідомили про принаймні один побічний ефект; якщо обмежуватися побічними явищами, пов'язаними з наркотиками, ці цифри становили шість суб'єктів (10,0%) у групі Org 32222 і сім суб'єктів (11,7%) у групі Norplant®. У групі Норплант® (1,7%) було зареєстровано один СНЯ, який не був пов'язаний із дослідним препаратом. Двоє пацієнтів у групі Org 32222 (3,3%) і один у групі Norplant® (1,7%) припинили лікування через побічні ефекти як основну причину. Побічними явищами, пов'язаними з наркотиками, про які повідомили три або більше суб'єктів (5%) у групі Org 32222 або Norplant®, були «запаморочення» (5,0 проти 3,3%) та «головний біль» (3,3 проти 6,7%). Жоден із суб'єктів не продемонстрував клінічно значущого значення гемоглобіну на початковому рівні чи видаленні імплантату. Жодних клінічно значущих аномалій не спостерігалось протягом періоду дослідження під час фізичних та гінекологічних оглядів. Мазки з шийки матки, виконані на початковому етапі та після видалення, були класу I або II. Клінічно значущих значень артеріального тиску не спостерігалось. Для систолічного АТ зміни порівняно з початковим рівнем лише незначно коливалися для всіх груп лікування, з невеликим підвищенням порівняно з початковим рівнем, що спостерігалось під час останнього вимірювання для всіх лікування. Для діастолічного АТ загалом спостерігалось</p>

	<p>невелике середнє зниження порівняно з вихідним рівнем як для Org 32222, так і для Норпланта[®], тоді як для групи ВМС спостерігалось невелике середнє підвищення порівняно з вихідним рівнем. Середній індекс маси тіла мав тенденцію до збільшення приблизно на 3-5% в обох групах імплантатів, тоді як приблизно на 2% у групі ВМС. Для 15 суб'єктів (25,0%) на Org 32222, 9 суб'єктів (15,0%) на Норплант[®] і 3 суб'єктів (6,7%) у групі ВМС збільшення перевищило 10%.</p> <p>Місце імплантації, введення та видалення: у місці імплантації не було виявлено аномалій, за винятком одного суб'єкта Org 32222, який повідомив про почервоніння, біль і набряк на 3-му місяці, і одного суб'єкта на Норплант[®], який повідомив про біль на 9-му місяці.</p> <p>Введення та видалення як Org 32222, так і Норплант[®] були нескладними. Середній час, необхідний для введення Org 32222, становив 2,0 хвилини, а для Норплант[®] – 4,0 хвилини.</p> <p>Видалення Org 32222 (n=57) зайняло середній час 2,0 хвилини порівняно з 5,0 хвилинами для Норплант[®] (n=9).</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Нинішнє двоцентрове порівняльне дослідження за участю 165 здорових жінок-добровольців демонструє, що зміни параметрів ліпідів і аполіпопротеїнів порівняно з початковим рівнем були загалом незначними та не відрізнялися між групами Org 32222 і Норплант[®]. Це особливо підтверджується результатами, отриманими від більшого центру RI 002, до якого була включена контрольна група ВМС, яка показала порівняльні зміни, як зазначено в групах імплантатів. Не було жодної вагітності під час лікування в жодній групі, що вказує на хорошу контрацептивну ефективність Org 32222, Норплант[®] і ВМС.</p> <p>Користувачі Org 32222 відчували меншу кровотечу, ніж користувачі Норплант[®], що відображалось у вищій частоті аменореї.</p> <p>Порівняно з групою ВМС імплантати викликали менше днів вагінальної кровотечі, але мали більш нерегулярний характер. Типи вагінальних кровотеч були прийнятними для всіх жінок у цьому дослідженні, оскільки жодна суб'єкта не припинила лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею. І Org 32222, і Норплант[®] є безпечними препаратами, судячи з частоти та типу побічних реакцій і відсутності впливу на артеріальний тиск. Середній індекс маси тіла мав тенденцію до збільшення в обох групах, що, дещо меншою мірою, також спостерігалось в групі ВМС. Введення та видалення як Org 32222, так і Норплант[®] були нескладними. Час, необхідний для введення Org 32222, становив приблизно</p>

половину часу, необхідного для Norplant®.
Видалення Org 32222 зайняло в середньому
третину часу, необхідного для Norplant®.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Світлана Віталіївна Ігорівна

(підпис)
(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 № 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне дослідження Implanon® (Org 32222) і Norplant® на метаболізм вуглеводів, функцію щитовидної залози та надниркових залоз у здорових жінок-волонтерів Клінічний звіт за протоколом 34511.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІА
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопад 1992 по жовтень 1995
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	запланована: 80 фактична: 80
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити можливі відмінності у впливі Org 32222 і Norplant® на вуглеводний обмін і параметри функції надниркових залоз і щитовидної залози. Крім того, було оцінено та порівняно контрацептивну ефективність, безпеку та характер вагінальної кровотечі обох імплантів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване групове порівняльне одноцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли із середньою тривалістю між 24-35 днями (внутрішньоіндивідуальна варіація щонайбільше плюс-мінус три дні); вміння та

	бажання акуратно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі; бажання повернутися в клініку в обумовлені терміни; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробуваний продукт, доза та спосіб введення, номер партії Org 32222 (Implanon®), який є підшкірним однотрижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоногестрел або 3-кетодезогестрел). Імплантат вставляється у плече і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/добу. Партія CP090032.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norplant®, який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic®. Кожна капсула містить 36 мг левоноргестрелу (СПГ). Норплант® вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Специфічна безпека: параметри вуглеводного обміну, функції щитовидної залози та надниркових залоз оцінювали до встановлення імплантату та через 6, 12 та 24 місяці лікування. Вуглеводний метаболізм оцінювали за концентрацією глюкози, інсуліну та гемоглобіну A1C (HbA1C) у плазмі крові натщесерце, а також профілями глюкози та інсуліну під час перорального тесту на толерантність до глюкози (OGTT).</p> <p>Функцію щитовидної залози оцінювали за концентрацією в плазмі крові трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), тиреоїдного зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) і поглинання смоли Т3.</p> <p>Концентрації кортизолу, кортизолзв'язуючого глобуліну (СВГ), тестостерону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), вимірювали для оцінки функції надниркових залоз.</p> <p>Контрацептивна ефективність: на основі оцінки вагітності під час лікування.</p> <p>Вимірювання Org 3236/LNG: рівень Org 3236 або LNG у сироватці крові вимірювали безпосередньо перед видаленням імплантату.</p> <p>Картина вагінальної кровотечі: запис суб'єктив у щоденниках.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна безпека: фізичні та гінекологічні огляди, вимірювання життєво важливих функцій і побічних реакцій (ПД).
18. Статистичні методи	Статистичні методи Кумулятивні частоти припинення лікування розраховували за методом Каплана-Мейера. Тест логарифмічного рангу використовувався

	<p>для перевірки часу до припинення лікування на відмінності в лікуванні.</p> <p>Специфічна безпека та контрацептивна ефективність: зміни від початкового рівня були протестовані на відмінності в лікуванні за допомогою ANCOVA з факторним лікуванням і коваріатним базовим рівнем, використовуючи F-тест для контрастів лікування; Розраховано 95% довірчі інтервали. Зміна від вихідного рівня була оцінена за допомогою методу найменших квадратів. Було перевірено припущення моделі. Для непараметричного порівняння лікування використовувався двосторонній критерій Вілкоксона; 95% довірчі інтервали були розраховані за допомогою підходу Ходжеса-Лемана. ANCOVA та непараметричний метод використовувалися для аналізу змін від вихідного рівня для додаткових площ під кривою (AUC) та 2-годинних відповідей для глюкози та інсуліну та для глюкози натще, інсуліну та HbA1C. Непараметричний метод використовувався для аналізу відносних змін параметрів функції щитовидної залози та надниркових залоз, альбуміну та гемоглобіну від вихідного рівня.</p> <p>Характер вагінальної кровотечі: оцінюється шляхом аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денного контрольного періоду.</p> <p>Загальна безпека: відмінності лікування в змінах артеріального тиску та індексу маси тіла від вихідного рівня оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона з двома зразками.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний;
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: 80 суб'єктів були рандомізовані до групи Org 32222 (n=40) або Норплант® (n=40), які були групою, яку отримували всі суб'єкти. Для Org 32222 37 суб'єктів і для Норплант® 31 суб'єкт завершили дворічне лікування.</p> <p>Група аналізу контрольного періоду складалася з 40 суб'єктів для обох груп. У групі Org 32222 три суб'єкти (7,5%), з яких один був втрачений для подальшого спостереження, а в групі Норплант® дев'ять суб'єктів (22,5%) припинили дослідження під час дослідження. Це призвело до статистично значущої різниці в лікуванні кумулятивних показників припинення (p=0,03).</p>

Специфічна безпека: оцінки OGTT виявили підвищення порівняно з початковим рівнем додаткових AUC і 2-годинних відповідей на глюкозу та особливо на інсулін в обох групах. Статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось. В обох групах концентрація глюкози натще залишалася стабільною під час лікування, тоді як концентрація інсуліну зросла через 24 місяці лікування. Рівень HbA1C натще було дещо підвищеним при обох видах лікування, зі статистично значущою міжгруповою різницею в середній зміні через 24 місяці. Рівні T3 і T4 показали незначні зміни порівняно з вихідним рівнем під час використання Org 32222, що також стосується T3 під час використання Норплант®. Концентрації T4 були знижені більш ніж на 10% у групі Norplant®, що призвело до статистично значущої різниці між групами через 6 місяців і останнє вимірювання. Для ТВГ початкове зниження спостерігалось в обох групах лікування з подальшим поверненням до майже вихідних значень через 12 місяців для Org 32222 і через 24 місяці для Norplant®. У групі Org 32222 після 24 місяців лікування спостерігалось збільшення ТВГ на 10%. Міжгрупові відмінності в ТВГ були статистично значущими при всіх оцінках. Поглинання вільного T3 смолою було однаково підвищеним в обох групах. Після зниження від початкового рівня, що спостерігалось через 6 і 12 місяців, середній рівень кортизолу повернувся до вихідного значення в групі Org 32222. Для Норплант® зниження спостерігалось в усі моменти часу. Через 24 місяці різниця між групами була статистично значущою. Для обох груп було виявлено подібне підвищення від базового рівня для СВГ, тоді як спостерігалось порівняне зниження для тестостерону. Зниження SHBG було значно більш вираженим у всі моменти часу для Norplant® порівняно з лікуванням Org 32222. Незначне підвищення (<5%) концентрації альбуміну спостерігалось для обох методів лікування. Ефективність контрацепції: жодна з суб'єктів не завагітніла під час лікування, хоча після лікування відбулося 5 вагітностей. Тип вагінальної кровотечі: жоден із суб'єктів у групі Org 32222 і чотири суб'єкти (10%) у групі Norplant® не припинили лікування через порушення кровотечі. Групове порівняння часу до припинення лікування через нерегулярні

	<p>кровотечі було статистично значущим (логарифмічний ранговий тест, $p=0,04$). Кількість днів із кров'янистими виділеннями та кількість епізодів кровотечі була вищою для Norplant[®], ніж для Org 32222. Вищі випадки аменореї, рідкісних кровотеч і тривалих кровотеч були виявлені в групі Org 32222 порівняно з Norplant[®].</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна безпека: в обох групах більшість пацієнтів повідомили про принаймні один побічний ефект (85,0% і 90,0% для Org 32222 і Norplant[®] відповідно). Три суб'єкти (7,5%) для Org 32222 і один суб'єкт (2,5%) для Norplant[®] мали SAE. Один суб'єкт (2,5%) на Org 32222 і два (5,0%) на Norplant[®] припинили дослідження через НЯ як основну причину. Найбільш часто зареєстровані побічні ефекти були класифіковані за системами організму «організм в цілому» (55,0% проти 40,0% для Org 32222 проти Norplant[®]) і «центральна та периферична нервова система» (45,0% в обох групах). Помітні ПД включали «грипоподібні симптоми» (32,5% проти 27,5%), «головний біль» (45,0% проти 37,5%), «біль у животі» (27,5% проти 15,0%) та «збільшення ваги» (20,0% проти 22,5%).</p> <p>Під час фізикального та гінекологічного обстеження не спостерігалось жодних клінічно важливих змін від нормального вихідного рівня до відхилень під час останнього вимірювання (під час видалення імплантату). Жодна з суб'єктів не виявила цервікального мазка II або вищого класу на початку чи останньому огляді. Група Норплант[®] продемонструвала більші зміни артеріального тиску порівняно з групою Org 32222 під час усіх оцінок. Для систолічного артеріального тиску спостерігалось статистично значуще більше підвищення для Norplant[®] через 3 і 18 місяців порівняно з Org 32222. Для лікування діастолічного артеріального тиску відмінності не були статистично значущими. Для обох груп спостерігалось подібне невелике середнє збільшення індексу маси тіла порівняно з початковим рівнем.</p> <p>Встановлення та видалення імплантату: середній час, необхідний для введення та видалення імплантату, був меншим для Org 32222 порівняно з Norplant[®]. Середній час введення становив 1,3 хв і 3,6 хв для Org 32222 і Norplant[®] відповідно, тоді як час видалення становив 1,6 хв і 6,7 хв відповідно.</p>

22. Висновок (заключення)

У цьому одноцентровому порівняльному дослідженні за участю 80 здорових добровольців використання Org 32222 і Norplant® було пов'язано з подібним впливом на метаболізм вуглеводів. Результати пероральних тестів на толерантність до глюкози виявили подібне підвищення порівняно з вихідним рівнем додаткових AUC та 2-годинної відповіді на інсулін і, меншою мірою, на глюкозу, що вказує на певний ступінь резистентності до інсуліну. Концентрації глюкози, HbA1C та інсуліну натще залишалися стабільними під час лікування, за винятком підвищення рівня інсуліну натще, що спостерігалось через 24 місяці в обох групах.

З Org 32222 не було відзначено змін рівнів тиреоїдних гормонів T3 і T4. У групі Норплант® рівень T3 не змінився, але T4 знизився під час лікування. Міжгрупова різниця в T4 була статистично значущою через 6 і 24 місяці. Рівні TBG були тимчасово знижені під час обох видів лікування, але менш виражені в групі Org 32222; відмінності між групами були статистично значущими в усі моменти часу. В обох групах спостерігалось збільшення поглинання вільного T3 смолою. Середній рівень кортизолу мав тенденцію до підвищення у користувачів Org 32222 і був знижений у користувачів Norplant®.

Різниця між групами була статистично значущою лише під час останнього вимірювання. Рівні CBG були підвищені в обох групах.

Загальний рівень тестостерону був знижений в обох групах. Рівні SHBG були статистично значно більш зниженими для Норплант® під час усіх оцінок; у цій групі зниження від вихідного рівня спостерігалось в усі моменти часу, тоді як у групі Org 32222 значення, близькі до вихідного рівня, спостерігалися через 12 місяців і підвищення рівнів через 24 місяці. Для обох імплантатів хороша контрацептивна ефективність була продемонстрована відсутністю вагітностей під час лікування.

Для обох методів лікування було отримано порівняльний профіль безпеки щодо частоти та типу побічних явищ. Середній артеріальний тиск та індекс маси тіла були дещо підвищені в обох групах. Статистично достовірно вищі значення систолічного артеріального тиску спостерігалися в групі Norplant® на 3 і 18

	<p>місяцях. Користувачі Org 32222 відчували меншу кількість кровотеч, ніж користувачі Norplant[®], хоча характер кровотечі був більш варіативним. Жоден суб'єкт у групі Org 32222 не припинив лікування через нерегулярні кровотечі, порівняно з чотирма (10%) у групі Norplant[®]. Встановлення та видалення імплантату відбувалося набагато швидше для Org 32222, ніж для Norplant[®]. Про ускладнення під час видалення не повідомлялося, за винятком одного суб'єкта в Org 32222, який мав важке видалення.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Світлана *СМ*
«Організація з обмеженою відповідальністю «ОРГАНІЗАЦІЯ УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код (П.І.Б.)
код 43729790
УКРАЇНА

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 № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне двоцентрове дослідження для оцінки впливу Імпланону® (Org 32222) і Норпланта® на ліпідний метаболізм у здорових жінок-добровольців. Клінічний звіт за протоколом 34512.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 квітня 1992 по лютий 1995
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 80 фактична: 80
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити вплив Org 32222 (Implanon®) на метаболізм ліпідів порівняно з Norplant®. Вторинними цілями були: визначення надійності контрацепції за допомогою частоти вагітності, визначення безпеки за допомогою регулярних медичних оглядів та оцінки несприятливого досвіду та визначення прийнятності за допомогою моделей вагінальних кровотеч.
11. Дизайн клінічного випробування	Двоцентрове, відкрите, рандомізоване, порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки-волонтери віком від 18 до 40 років; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли тривалістю 24-35 днів і внутрішньоіндивідуальними коливаннями плюс-мінус три дні; маса тіла від 80% до 130%

	від ідеальної маси тіла з максимумом 75 кг; здатність і готовність точно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі та готовність дати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (партія CP 090032), який є субдермальним однострижневим етиленвінілацетатним (EVA) імплантатом, що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоноргестрел). Імплантат вставляється в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 67 фг/день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norplant [®] (лот № 09890), який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких стрижнів із Silastic [®] . Кожен стрижень містить приблизно 36 мг левоноргестрелу. Стрижні вставляються в плече. Початкова швидкість вивільнення становить приблизно 85 фг/день.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Специфічна безпека: особлива увага приділялася ряду ліпідних параметрів (загальний холестерин, загальні тригліцериди, холестерин ЛПВЩ, холестерин ЛПВЩ2, холестерин ЛПВЩ3, холестерин ЛПНЩ та аполіпропротеїни А-I, А-II та В). Надійність контрацепції: щоразу, коли була підозра на вагітність, проводився тест на вагітність. Характер вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі записували в щоденникові картки обстежених. Вимірювання рівня Org 3236 і левоноргестрелу: вимірювали рівні Org 3236 і левоноргестрелу в сироватці перед видаленням імплантату.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Загальна оцінка безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, мазку з шийки матки, показниках життєдіяльності та реєстрації побічних реакцій (ПД).
18. Статистичні методи	Порівняння параметрів лілідів і ліпопротеїнів при лікуванні за допомогою двофакторного аналізу коваріації (ANCOVA) і статистики Кохрена-Мантеля-Хензеля (СМН) з поправкою на центри. Оцінка відмінностей між методами лікування плюс 95% довірчі інтервали за допомогою контрастів ANCOVA та непараметричних оцінок Ходжеса-Лемана, скоригованих для центрів. Порівняння кумулятивних показників припинення лікування за логарифмічним ранговим тестом, стратифікованим за центром. Зміни параметрів життєво важливих ознак, пов'язаних із безпекою, за статистикою СМН. Характер вагінальних кровотеч, узагальнений аналізом контрольного періоду, як описано Всесвітньою

	<p>організацією охорони здоров'я з використанням 90-денних контрольних періодів. Немає офіційної статистики щодо частоти кровотеч і побічних ефектів. Усі аналізи базувалися на групі «Всі об'єкти лікування».</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: усі 80 суб'єктів, які були рандомізовані (40 у кожній групі), отримували лікування та завершили перші три місяці лікування. Група Reference-Period-Analysis складалася з тих самих 80 суб'єктів. Для Org 32222 і Norplant® відповідно 21 і 22 суб'єкти завершили 24-місячну оцінку (включаючи два пізніх припинення після 22 місяців, чиї 22-місячні дані були в межах прийнятого часового вікна для 24-місячної оцінки). У групі Org 32222 50,0% (тобто 20 суб'єктів) припинили лікування, у групі Норплант® це число становило 47,5% (19 суб'єктів).</p> <p>Специфічна безпека та контрацептивна ефективність: загалом в обох групах лікування більшість параметрів ліпідів було знижено порівняно з початковими значеннями. За винятком загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, не спостерігалось жодних статистично значущих групових відмінностей у часі. У групі Org 32222 зниження загального холестерину порівняно з базовим рівнем було меншим порівняно з групою Norplant® для всіх часових точок. Що стосується ЛПНЩ, у групі Org 32222 спочатку спостерігалось незначне підвищення порівняно з початковим рівнем, а через 12 місяців лікування ЛПНЩ повернулися до початкових концентрацій, тоді як у групі Норплант® під час лікування спостерігалось невелике зниження. Однак статистично значущих групових відмінностей не було виявлено для співвідношень ЛПВЩ/загальний холестерин і ЛПВЩ/ЛПНЩ. Не було виявлено статистично значущих групових відмінностей для аполіпропротеїнів А-I, А-II і В (за винятком оцінки через 18 місяців) і для співвідношення А-I/В. Під час лікування вагітностей не було.</p> <p>Характер вагінальної кровотечі: у групах Org 32222 і Norplant® відповідно 13 (32,5%) і 12 (30,0%) пацієнтів припинили лікування через порушення кровотечі. Жодна з суб'єктів не припинила через аменорею. Для більшості контрольних періодів частота аменореї та</p>

	<p>тривалої кровотечі була вищою для групи Org 32222, ніж для групи Норплант®. Середня кількість днів кровотечі коливалася протягом усіх контрольних періодів від 15 до 42 для Org 32222 та від 21 до 30 для Норплант®, тоді як середня кількість епізодів кровотечі коливалася від 3 до 4 і від 3,5 до 5 для Org 32222 і групи Норплант® відповідно. Середня тривалість інтервалів без кровотечі була дещо вищою для групи Org 32222, ніж для групи Норплант®.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна безпека: кількість суб'єктів, які повідомили про принаймні один побічний ефект, становила 30 (75,0%, Org 32222) і 32 (80,0%, Норплант®).</p> <p>Більшість суб'єктів мали побічні ефекти, які вважалися пов'язаними з наркотиками: відсоток суб'єктів із пов'язаними з наркотиками побічними ефектами становив 60,0% і 75,0% для групи Org 32222 і Норплант® відповідно. У групі препарату Норплант® у двох пацієнтів спостерігалися серйозні побічні ефекти (не пов'язані з прийомом препарату). Відсоток суб'єктів, які припинили лікування через НЯ як основну причину для двох груп, становив: 12,5% (Org 32222) і 10,0% (Норплант®). Найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, для Org 32222 були акне (17,5%), біль у грудях (10,0%) та агресивна реакція (10,0%). Для Норплант® це були головний біль (20,0%), акне (17,5%), біль у животі (15,0%), біль у грудях (12,5%) та підвищене потовиділення (10,0%). Жодних клінічно значущих аномалій не спостерігалось протягом періоду дослідження під час гінекологічного та фізичного обстеження. Для суб'єктів, у яких наприкінці дослідження був взятий мазок Папаніколау, не спостерігалось змін від вихідного рівня (клас I або II) до класу III або IV. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих значень артеріального тиску. Невелике підвищення порівняно з вихідним рівнем для групи Org 32222 (за винятком оцінки систолічного артеріального тиску через 12 місяців) і невелике зниження порівняно з вихідним рівнем для групи Норплант® спостерігалось як для систолічного, так і для діастолічного АТ. У кожній групі лікування 13% суб'єктів (по 5 у кожній групі) за останніми оцінками мали підвищений ІМТ на >10%.</p> <p>Введення та видалення імплантату: протягом періоду дослідження не було виявлено аномалій на місці імплантування, за винятком</p>

	<p>одного суб'єкта (Norplant[®], біль). Для Org 32222 середній час, необхідний для введення, становив 1 хвилину, час його видалення становив 2 хвилини. Відповідний час для Norplant[®] становив 2 і 5 хвилин відповідно.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Зміни досліджуваних параметрів ліпідів і ліпопротеїнів порівняно з вихідним рівнем були дуже незначними в обох групах лікування. З цього дослідження можна зробити висновок, що Org 32222 і Norplant[®] не мають шкідливого впливу на метаболізм ліпідів. В обох групах не було вагітностей під час лікування. Одна особа в групі Org 32222, яка бажала завагітніти, завагітніла через 37 днів після видалення імплантату.</p> <p>Характер вагінальної кровотечі став неприйнятним для 32,5% суб'єктів у групі Org 32222 і для 30% у групі Norplant[®], що призвело до припинення участі в дослідженні.</p> <p>Незважаючи на те, що частота побічних реакцій була високою в обох групах, лише в 12,5% (Org 32222) і 10% (Norplant[®]) це було причиною для припинення. П'ять осіб у кожній групі мали збільшення індексу маси тіла на >10%. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих значень артеріального тиску.</p> <p>Введення та видалення пристроїв було нескладним. Середній час введення та видалення для Org 32222 становив приблизно половину часу, необхідного для Norplant[®].</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Світлана
Світлана
(П. І. Б.) 3729790



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 № 12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження впливу Імпланону® (Org 32222) і Норпланта® на гістологію, ефективність і безпеку ендометрія у здорових фертильних жінок Клінічний звіт за протоколом 34514 Заключний звіт
6. Фаза клінічного випробування	ІІІА
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1993 - грудень 1996.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія, Індонезія
9. Кількість досліджуваних	Загалом було зареєстровано 81 суб'єкта: 60 суб'єктів у дослідницькому центрі GB 015 (Org 32222: n=30 та Norplant®: n=30) та 21 суб'єкт у центрі RI 001 (Org 32222: n=11 та Norplant®: n=10).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити та порівняти вплив Org 32222 і Norplant® на гістологію ендометрію. Другорядними цілями було вивчення контрацептивної ефективності, безпеки, характеру вагінальної кровотечі та прийнятності Org 32222 порівняно з Norplant®.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, групове порівняльне, багатоцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли із середньою тривалістю між 24-

	35 днями та внутрішньоіндивідуальними коливаннями щонайбільше плюс-мінус три дні; максимальна маса тіла 75 кг; вміння та бажання акуратно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі; бажання повернутися до клініки, коли це передбачено; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®]), який є підшкірним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоноргестрел, 3-кетодезогестрел). Імплантат вставляється у верхню, невідомую руку, і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/день. Партія CP090032.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norgplant [®] , який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic [®] . Кожна капсула містить 36 мг левоноргестрелу. Норгплант [®] вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Прийнятність: оцінка прийнятності базувалася на частоті припинення лікування. Специфічна безпека: гістологічні оцінки біопсії ендометрію, взяті Pipelle de Cornier під час скринінгу та після 12, 24 і, якщо це можливо, 36 місяців лікування. Товщину ендометрія додатково вимірювали за допомогою УЗД (лише GB 015). Контрацептивна ефективність: на основі оцінки вагітності під час лікування. Характер вагінальної кровотечі: вагінальна кровотеча реєструвалася суб'єктами в щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна безпека: оцінка загальної безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, мазку з шийки матки, гемоглобіні, аполіпропротеїнах, показниках життєдіяльності, статусі місця імплантації та реєстрації побічних реакцій (ПД).
18. Статистичні методи	Усі статистичні аналізи та представлення даних представляють собою порівняльний дизайн дослідження. Однак через принципові відмінності в тривалості лікування, схемі оцінки, розмірі центру та результатах між обома центрами не було зроблено жодних спроб об'єднати дані двох центрів; усі аналізи та представлення даних проводились для кожного центру окремо. Прийнятність: кумулятивні показники припинення, розраховані за методом Каплана-Мейера; відмінності в лікуванні, оцінені за допомогою тесту log-rank. Специфічна безпека: гістологію ендометрію аналізували за міжнародно прийнятою класифікацією. Оцінювали кількість і відсоток

	<p>суб'єктів з різними структурами ендометрію. Для товщини ендометрію була зроблена підсумкова статистика.</p> <p>Характер вагінальних кровотеч: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з використанням 90-денних контрольних періодів, за винятком 14-денного періоду після кожної біопсії ендометрію.</p> <p>Загальна безпека: подано підсумкову статистику медичних та гінекологічних відхилень, частоту побічних ефектів, гемоглобіну, ендокринних вимірювань, життєво важливих ознак і стану імплантату. Тест рангової суми Вілкоксона з двох зразків використовувався для перевірки відносних змін порівняно з вихідним рівнем гемоглобіну та змін порівняно з вихідним рівнем артеріального тиску та індексу маси тіла на відмінності в лікуванні. Для аполіпропротеїнів порівняння змін щодо вихідного рівня проводили за допомогою однофакторного аналізу коваріації (ANCOVA) і тесту суми рангів Вілкоксона.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: у центрі GB 015 загалом 60 суб'єктів були рандомізовані до групи Org 32222 (n=30) або Norplant® (n=30), які були групою, яку отримували всі суб'єкти. Група аналізу контрольного періоду складалася з 29 суб'єктів для Org 32222 і 30 суб'єктів для Norplant®. У центрі RI 001 загалом 21 суб'єкта було рандомізовано до Org 32222 (n=11) або Norplant® (n=10), які були групою, у якій проходили лікування всі суб'єкти. Група аналізу контрольного періоду складалася з 11 суб'єктів для Org 32222 та 10 суб'єктів для Norplant®.</p> <p>Прийнятність: у групі Org 32222 вісім суб'єктів (26,7%) і для Norplant® п'ятнадцять суб'єктів (50,0%) припинено в дослідницькому центрі GB 015. У дослідницькому центрі RI 001 два суб'єкти (18,2%) у групі Org 32222 і два суб'єкти (20,0%) для Norplant® припинено. В обох центрах не спостерігалось статистично значущої різниці в сукупних показниках припинення лікування між двома методами лікування.</p> <p>Специфічна безпека: для центру GB 015 ні в одній з біопсій не було виявлено гіперпластичного або неопластичного малюнка. Під час лікування в групі Org 32222 більшість моделей ендометрію були «неактивними/слабко проліферативними» протягом 24 місяців. У групі Norplant® малюнки ендометрію показали більшу різноманітність з</p>

часом. У більшій кількості суб'єктів (6 із 27) спостерігалася ендометріальна картина проліферативної фази в один або кілька часових моментів порівняно з Org 32222 (1 із 26). Протягом 36 місяців у жодній суб'єкта не спостерігалася жодної атрофії ендометрію. У групі Org 32222 під час лікування не було зареєстровано жодної секретійної картини, тоді як у групі Norplant® це сталося один раз (24 місяць).

З 36-го місяця лише 8 пацієнтів у кожній групі лікування були доступні для біопсії ендометрію. На третій рік лікування суттєвих змін у структурі ендометрія не відбулося. Під час скринінгу (індивідуальна) максимальна товщина ендометрію була подібною для обох груп лікування із середнім значенням групи 11,3 мм для Org 32222 і 10,6 мм для Norplant®. Під час лікування спостерігалася середнє значення від 3,2 до 3,6 мм для Org 32222, а середнє значення від 4,9 до 6,8 мм спостерігалася для Norplant®.

У центрі RI 001 було доступно лише кілька біопсій, які можна було повністю оцінити. Жоден суб'єкт не мав гіперпластичних або неопластичних моделей. Неможливо було оцінити зміни з часом через невелику кількість доступних даних.

Контрацептивна ефективність: жодна суб'єкта не була вагітною під час надходження або не завагітніла під час лікування, тоді як після лікування відбулося три вагітності (дві для Org 32222 і одна для Norplant®). Тип вагінальної кровотечі: у центрі GB 015 один суб'єкт (3,3%) на Org 32222 і чотири суб'єкти (13,3%) на Norplant® припинили дослідження через нерегулярні кровотечі або аменорею. Середня кількість днів кровотечі з кров'янистими виділеннями коливалася протягом усіх контрольних періодів від 7,0 до 23,5 днів для групи Org 32222 і від 14 до 25,5 днів для Norplant®. Для групи Org 32222 середня кількість епізодів кров'янистих виділень коливалася від 1 до 3,5 епізодів на RP; для групи Norplant® спостерігалася майже постійне 3 епізоди на RP. Частка суб'єктів з аменореєю була вищою протягом майже всіх контрольних періодів у групі Org 32222 порівняно з групою Норплант®.

Виникнення рідкісних, частих і тривалих кровотеч було виявлено однаково в обох групах. У центрі RI 001 жоден учасник не припинив дослідження через нерегулярні кровотечі або аменорею як основну причину. Для середньої кількості днів кровотечі з кров'янистими виділеннями протягом усіх контрольних періодів спостерігався діапазон від 15,0 до 20,0 днів для

	<p>групи Org 32222 та від 12,5 до 18,5 днів для Норпланту®. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями була майже постійною (3) протягом усіх контрольних періодів в обох групах. Аменорея, рідкісні кровотечі та тривалі кровотечі спостерігалися лише зрідка. Жоден суб'єкт у цьому центрі не мав частих кровотеч.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна безпека: для центру GB 015 загалом 25 суб'єктів (83,3%) у групі Org 32222 і 28 суб'єктів (93,3%) у групі Норплант® повідомили про принаймні один побічний ефект. Один суб'єкт в Org 32222 мав серйозний НЯ (перелом коліна), який, на думку дослідника, не був пов'язаний із досліджуваним препаратом. Для двох пацієнтів (6,7%) як у групі Org 32222, так і в групі Норплант® основною причиною припинення дослідження був НЯ. Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з прийомом ліків, були «біль у грудях у жінок» (43,3% проти 36,7%, Org 32222 проти Норплант® відповідно), «акне» (36,7% проти 40,0%, Org 32222 проти Норплант® відповідно) та емоційна лабільність (26,7% проти 36,7%, Org 32222 проти Норплант® відповідно). Для гемоглобіну під час дослідження були виявлені лише невеликі зміни без статистично значущих відмінностей між групами. Для аполіпропротеїну А-I спостерігалось невелике зниження від вихідного рівня з подальшим повільним підвищенням в обох групах лікування. Для аполіпропротеїну А-II спостерігалось невелике зниження в обох групах лікування, яке спостерігалось вже на 3-му місяці. Загалом невеликі зміни (зменшення та підвищення) спостерігалися в обох групах лікування для аполіпропротеїну В. Для співвідношення аполіпропротеїну А-I/В, для обох груп лікування спостерігалось невелике зниження протягом 9 місяців з подальшим невеликим підвищенням до 24 місяця або останнього вимірювання. Жодних статистично значущих відмінностей між групами лікування не спостерігалось за будь-яким параметром, за винятком аполіпропротеїну В під час останнього вимірювання ($p=0,048$), який дещо знизився в групі Org 32222 і трохи підвищився в групі Норплант®. Під час фізикального та гінекологічного обстеження не спостерігалось жодних клінічно важливих змін від нормального початкового рівня до відхилень під час лікування. У двох пацієнтів, по одному в кожній групі лікування, кольпоскопія була показана за результатом мазка Папаніколау. В обох випадках наступний мазок Папаніколау був II класу. Клінічно значущих значень артеріального тиску</p>

	<p>не спостерігалось. Зміни від вихідного рівня були невеликими (збільшення та зменшення). Не було статистично значущих групових відмінностей. Збільшення індексу маси тіла >10% спостерігалось у шести суб'єктів (20,0%) на Org 32222 і у чотирьох суб'єктів (13,3%) на Norplant®. В обох групах було виявлено лише незначне збільшення середнього індексу маси тіла порівняно з вихідним рівнем без статистично значущих відмінностей між групами. Для центру RI 001 (S)AE не повідомлялося. Значні або майже суттєві відмінності для Hb між групами спостерігалися для 12, 18 місяців і останнього вимірювання зі значеннями р 0,047, 0,069 і 0,057 відповідно з вищим Hbs, вимірним у групі Org 32222. Клінічно значущих значень артеріального тиску не спостерігалось. Збільшення індексу маси тіла >10% спостерігалось у чотирьох суб'єктів (36,4%) на Org 32222 і у двох суб'єктів (20,0%) на Norplant®. В обох групах було виявлено лише незначне збільшення середнього індексу маси тіла порівняно з вихідним рівнем без статистично значущих відмінностей між групами. Місце імплантації, введення та видалення: у центрі GB 015, за одним винятком, не повідомлялося про жодні ускладнення під час введення та видалення Org 32222. Видалення Norplant® було складним у двох суб'єктів (імплантат зламаний). Три пацієнти, які приймали Норплант®, повідомили про аномалії місця імплантації. Як час, необхідний для встановлення імплантату, так і час, необхідний для видалення, були значно нижчими в групі Org 32222 порівняно з групою Norplant®. Середній час введення становив 2,5 і 5,7 хв для Org 32222 і Norplant® відповідно, тоді як середній час видалення становив 3,1 і 13,5 хв для Org 32222 і Norplant® відповідно. У центрі RI 001 не повідомлялося про жодні ускладнення при введенні та видаленні Org 32222 і Norplant®. Час, необхідний для встановлення імплантату, був значно меншим у групі Org 32222 порівняно з групою Norplant®. Час видалення був однаковим в обох групах (час видалення препарату Норплант® базувався на одному доступному досліджуваному). Середній час введення становив 1,7 і 5,0 хв для Org 32222 і Norplant® відповідно, тоді як середній час видалення становив 2,0 хв для обох груп.</p>
22. Висновок (заключення)	Висновки цього багатоцентрового дослідження в основному базуються на висновках лише центру GB 015 через різницю в розмірі та тривалості лікування порівняно з центром RI 001.

Це порівняльний аналіз між Org 32222 і Norplant® на 81 здоровому добровольці. Гістологічна оцінка біопсії ендометрія показала, що Org 32222 і Norplant® безпечні. Гіперпластичних або неопластичних моделей не спостерігалось. Вагітності під час лікування не було в жодній групі лікування. Для двох пацієнтів (6,7%) у відповідних групах лікування несприятливий досвід був основною причиною припинення (лише GB 015). Загалом спостерігалось лише невелике збільшення індексу маси тіла та невеликі зміни артеріального тиску (підвищення та зниження) для обох імплантатів, тоді як відмінностей у лікуванні виявлено не було. Для одного суб'єкта (3,3%) групи Org 32222 і чотирьох суб'єктів (13,3%) групи Norplant® характер кровотечі став неприйнятним, що призвело до виключення з дослідження. Вставлення обох пристроїв було нескладним. Видалення Org 32222 було нескладним, тоді як у двох суб'єктів, які приймали Норплант®, видалення було ускладнене через зламані капсули. Час, необхідний для введення та видалення Org 32222, був набагато меншим, ніж для Norplant®.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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 № 13

1. Назва лікарського засобу	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, абсолютне дослідження біодоступності однострижневого імплантату EVA, що вивільняє 3-кетодезогестрел (Org 32222, Implanon®) у здорових добровольців. Клінічний звіт за протоколом 34515.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з грудня 1994 по січень 1997 з травня 1997 по липень 1997 (Фармакокінетична оцінка)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	запланована: 10 фактична: 10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними цілями цього дослідження було оцінити абсолютну біодоступність Org 3236, що виділяється з імплантату протягом двох років використання, і оцінити рівні Org 3236 у сироватці крові як функцію часу протягом двох років після введення. Другорядними цілями були (i) оцінити надійність контрацепції за допомогою рівня вагітності; (ii) оцінити безпеку за допомогою регулярних медичних оглядів і запису несприятливого досвіду та (iii) надати інформацію про прийнятність шляхом реєстрації характеру вагінальних кровотеч.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, непорівняльне дослідження біодоступності.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли із середньою тривалістю між 24-35 днями та внутрішньоіндивідуальними коливаннями щонайбільше плюс-мінус три дні (ніколи не виходять

	за межі діапазону 24-35 днів); вміння та бажання акуратно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі; бажання повернутися в клініку в обумовлені терміни; маса тіла від 80% до 130% від ідеальної маси тіла; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®]), який є підшкірним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить 68 мг Org 3236 (етоногестрел, 3-кетодезогестрел). Імплантат вставляється у верхню, недомінуючу руку, і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/добу. Використано партію CP092124. Ампули, що містять 150 мкг Org 3236 (партія CP 095183), і.в. вводять у вигляді повільного болюсу (5 хв інфузії).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивна ефективність: Це ґрунтувалося на оцінці вагітності під час лікування. Фармакокінетика: на основі концентрації Org 3236 у сироватці (виміряної за допомогою радіоімунологічного аналізу) після внутрішньовенного введення. введення 150 мкг Org 3236. Фармакокінетичні параметри були розраховані за допомогою 2-компаратментної фармакокінетичної моделі. Поєднуючи концентрації Org 3236 у сироватці крові внаслідок вивільнення Org 3236 з імплантату з розрахованим кліренсом, швидкість вивільнення <i>in vivo</i> (мкг/добу) та біодоступність (%), виражені як співвідношення вивільнення <i>in vivo</i> та <i>in vitro</i> розраховано швидкість імплантату. Зразки крові брали перед кожним і.в. введення та через рівні проміжки часу після цього до 4 днів (96 год). Додаткові зразки крові брали через 2 та 4 тижні та кожні 3 місяці після встановлення імплантату та безпосередньо перед видаленням імплантату. Характер вагінальної кровотечі: вагінальна кровотеча реєструвалася суб'єктами в щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: фізичне обстеження, мазок з шийки матки, життєво важливі показники, стан місця імплантації та запис побічних ефектів (ПД).
18. Статистичні методи	Клінічні дані невеликої кількості досліджуваних (n=10) представлені за допомогою описової статистики. Дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я з використанням 90-денного контрольного періоду. Для фармакокінетичної оцінки були розраховані такі описові статистичні дані: середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV

	(%), мінімум, медіана та максимум. Сироваткові концентрації, виміряні за допомогою імплантату <i>in situ</i> , порівнювали як функцію часу з аналізом дисперсії повторних вимірювань з використанням ортогональних поліноміальних контрастів. Фармакокінетичні параметри після першого, другого та третього і тд введення порівнювали з дисперсійним аналізом повторних вимірювань.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 108 суб'єктів, яких лікували в цьому дослідженні, були жінками та мали середній вік (SD) 27,1 (6,7) року. Середній (SD) ІМТ і маса тіла становили 22,40 (2,42) кг/м ² і 63,32 (8,27) кг відповідно. Більшість суб'єктів були представниками європеїдної раси (n=103, 95,4%). Загалом у дослідженні взяли участь 64 суб'єкти, по 32 суб'єкти в кожній групі лікування.
20. Результати ефективності	<p>Клінічна оцінка: загалом було зареєстровано 10 суб'єктів, яким було введено імплантат. Один учасник припинив дослідження через порушення кровотечі. Про вагітність не повідомлялося. Усі 10 суб'єктів повідомили про принаймні один НЯ. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. Найбільш часто зареєстрованими пов'язаними з препаратом (можливо, вірогідно чи точно) побічними явищами були грипозні симптоми (n=5), запаморочення (n=5) і головний біль (n=4).</p> <p>Фармакокінетична оцінка: середні концентрації Org 3236, виміряні через 1, 2 і 5 хвилин після внутрішньовенного введення, було встановлено, що відповідно в 100, 4½ та 2½ рази вищі відповідні концентрації, виміряні в порівнянному дослідженні в Австрії (34507KIN, SDGRR 4473). Від 5 хвилин до 96 годин після введення концентрації Org 3236 залишалися в 1,5-2 рази вищими. Середні концентрації Org 3236 в інші моменти часу (3, 6, 9, 12 і 24 місяці) були подібними до тих, які виміряли в дослідженні 34507. Високі концентрації, ймовірно, спричинені забрудненням зразків залишками Org 3236 з катетера, який використовувався для введення гормону та для взяття зразків. Отже, кінетичну оцінку слід було обмежити описом концентрації внаслідок вивільнення з імплантату (часові точки 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 і 24 місяці після введення імплантату). Оцінити біодоступність імплантату неможливо.</p>
21. Результати безпеки	Під час скринінгу та видалення імплантату всі суб'єкти мали мазок I класу. Зміни (середнього) систолічного та діастолічного артеріального тиску та індексу маси тіла від вихідного рівня були незначними та вважалися такими, що не пов'язані з досліджуваним препаратом. Жодних ускладнень під час введення та видалення, а також жодних скарг,

	пов'язаних із місцем імплантації, не надходило. У двох піддослідних менструація нормалізувалася протягом 1-2 місяців. У решти восьми суб'єктів менструація не відновилася, однак у шести з них була будь-яка кровотеча.
22. Висновок (заклучення)	<p>Клінічна оцінка: результати цього одноцентрового дослідження за участю 10 здорових жінок, які застосовували Org 32222 протягом дворічного періоду, показують, що Org 32222 є ефективним і прийнятним методом контрацепції. Жодних клінічно значущих проблем з безпекою не спостерігалось.</p> <p>Фармакокінетична оцінка. Протягом 2-річного періоду дослідження було виявлено, що середня концентрація Org 3236 у сироватці крові через вивільнення Org 3236 з імплантату зменшувалася з часом приблизно з 0,330 нг/мл (діапазон: від 0,199 до 0,453 нг/мл) через 3 місяці до 0,220 нг/мл (діапазон: від 0,143 до 0,362 нг/мл) через 2 роки з імплантатом in situ.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

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 № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне багатоцентрове дослідження прийнятності, ефективності та безпеки з Implanon® (Org 32222) і Norplant® у здорових добровольців (протокол 34520). Остаточний звіт до трьох років лікування
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІА
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1992 - лютий 1997.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індонезія
9. Кількість досліджуваних	Загалом було 899 досліджуваних (Org 32222: n=449 і Norplant®; n=450).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити та порівняти прийнятність Org 32222 і Norplant® за допомогою частоти припинення лікування. Другою метою було порівняння контрацептивної ефективності, безпеки та характеру вагінальної кровотечі обох імплантатів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, групове порівняльне, багатоцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років, сексуально активний і дітородний; добре фізичне та психічне здоров'я; регулярні менструальні цикли; вміння та бажання акуратно заповнювати щоденникову картку з інформацією про кровотечі; прийняти імплант як єдиний метод контрацепції; бажання

	повернутися в клініку в обумовлені терміни; і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (Implanon [®]), який є підшкірним однострижневим імплантатом з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 (етоноргестрел або 3-кетодезогестрел). Імплантат вставляється в невідомі частину плеча і має початкове вивільнення приблизно 67 мкг/день. Серія SP090032. Тривалість лікування імплантатом in situ становила 24 місяці з можливістю продовження лікування до 36 місяців. Після видалення імплантату був період спостереження протягом 3 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Norplant [®] , який є підшкірним імплантатом, що складається з шести гнучких капсул із Silastic [®] . Кожна капсула містить 36 мг левоноргестрелу. Норплант [®] вводиться в плече і має початкове вивільнення приблизно 85 мкг/добу.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Прийнятність: на основі частоти припинення. Ефективність: на основі оцінки вагітності під час лікування. Картина вагінальної кровотечі: запис суб'єктив у щоденниках.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: фізикальне та гінекологічне обстеження, місце імплантації, показники життєдіяльності, рівень гемоглобіну та побічні ефекти (ПД).
18. Статистичні методи	Прийнятність: кумулятивні показники припинення були розраховані за допомогою методу Каплана-Мейера; логарифмічний ранговий тест, стратифікований або центровий, використовувався для порівняння Org 32222 з Norplant [®] . Характер вагінальної кровотечі: дані про вагінальні кровотечі оцінювали за допомогою аналізу контрольного періоду, як описано Всесвітньою організацією охорони здоров'я з використанням 90-денного контрольного періоду. Між групами порівнювали частоту індексів характеру кровотечі за допомогою тесту Мантеля-Гензеля, стратифікованого для центру. Безпека: підсумкова статистика фізичних та гінекологічних аномалій, виникнення побічних реакцій, гемоглобіну, показників життєдіяльності та стану імплантату. Для показників життєдіяльності порівняння змін лікування від вихідного рівня проводили за допомогою скоригованого на центр тесту Кокрена-Мантеля-Гензеля.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Кількість суб'єктів у дослідженні: загалом 899 суб'єктів були рандомізовані для лікування Org 32222 або Norplant® (449 для Org 32222 і 450 для Norplant®), які були групою, яку отримували всі суб'єкти. У групі Org 32222 407 суб'єктів завершили дослідження, з яких 47 суб'єктів завершили дослідження через 2 роки, а 360 суб'єктів завершили дослідження через 3 роки. У групі Norplant® 414 суб'єктів завершили дослідження, з яких 43 суб'єкти завершили дослідження через 2 роки, а 371 суб'єкт завершив дослідження через 3 роки. Група аналізу контрольного періоду складалася з 439 суб'єктів для Org 32222 і з 444 суб'єктів для Norplant®.</p> <p>Прийнятність: у групі Org 32222 42 суб'єкти (9,4%) і для Norplant® 36 суб'єктів (8,0%) (включаючи втрачені для подальшого спостереження) припинили дослідження після трьох років лікування. Статистично значущої різниці в частоті припинення лікування між двома методами лікування не спостерігалось.</p> <p>Ефективність: жодна з суб'єктів не завагітніла під час лікування. Одна суб'єктка (Org 32222) була вагітна на момент надходження.</p> <p>Тип вагінальної кровотечі: 4 суб'єкти (0,9%) у групі Org 32222 і 4 у групі Norplant® (0,9%) припинили участь під час дослідження через порушення кровотечі. Один пацієнт (0,2%) у групі Org 32222 і жоден суб'єкт у групі Norplant® не припинили лікування через аменорею.</p> <p>Середня кількість днів кровотечі коливалася протягом перших 12 контрольних періодів від 2,0 до 14,0 для Org 32222 і від 6,0 до 12,0 для Norplant®. В обох групах більшість днів з кровотечею були днями з виділенням крові.</p> <p>В обох групах частота аменореї в контрольний період 3 була вищою, ніж у попередні контрольні періоди. У контрольні періоди від 3 до 12 аменорея виникала статистично значно частіше в групі Org 32222 порівняно з групою Norplant®. Хоча частота рідкісних кровотеч спочатку була високою (приблизно 60% у контрольному періоді 1), вона знизилася під час дослідження приблизно до 30% у контрольному періоді 3, тоді як суттєвих відмінностей (за винятком RP 10) між групами не спостерігалось. Частота частих і тривалих кровотеч була низькою в обох групах.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека: 21 суб'єкт (4,7%) у групі Org 32222 і 28 суб'єктів (6,2%) у групі Norplant® повідомили про принаймні один побічний ефект. Жоден із</p>

суб'єктів не мав серйозних побічних ефектів. Для 4 суб'єктів (0,9%) у групі Org 32222 і для 5 суб'єктів (1,1%) у групі Norplant® НЯ був основною причиною припинення дослідження. Найбільш часті побічні ефекти входять до групи Норплант® «аднексит (2,2%) і головний біль (1,6%), а також до групи Org 32222 «аднексит і «реакція в місці ін'єкції» (обидва 0,9%). Під час фізикального та гінекологічного обстеження не спостерігалось жодних клінічно важливих змін від початкового рівня до аномального на 12-му місяці або останньому вимірюванні. Усі суб'єкти показали мазок шийки матки I або II класу мазка Папаніколау на початковому рівні або під час останнього обстеження, за винятком 1 суб'єкта в групі Org 32222, який мав клас I Pap під час скринінгу та видалення та клас III Pap на 24 місяці. Клінічно значущі значення високого кров'яного тиску (систоличний та/або діастолічний) один раз спостерігали для 4 суб'єктів у групі Norplant® та 2 з групи Org 32222. Середні значення систолічного та діастолічного артеріального тиску показали лише незначні зміни порівняно з початковим рівнем при різних оцінках в обох групах; більшість цих змін стосуються зменшення. В обох групах декілька суб'єктів мали клінічно значуще збільшення (>10% початкового значення) індексу маси тіла: 104 суб'єкти (23,2%) у групі Org 32222 і 90 суб'єктів (20,1%) у групі Norplant®. В обох групах спостерігалось поступове збільшення середнього індексу маси тіла; приблизно 2% у перший рік і 5% протягом останніх двох років, що залишилися.

Місце імплантації, введення та видалення: повідомлялося про ускладнення в одного пацієнта під час введення Org 32222 (трохи кровотечі) та в одного суб'єкта під час видалення Norplant® (одна капсула зламана). Майже всі суб'єкти не повідомили про відсутність відхилень у стані місця імплантації під час будь-якої оцінки; про набряк повідомили три суб'єкти, які приймали Org 32222, і двоє, які отримували Norplant®, тоді як один суб'єкт, який отримував Org 32222, повідомив про почервоніння, а чотири суб'єкти, які отримували Norplant®, повідомили про біль. Як час, необхідний для встановлення імплантату, так і час, необхідний для видалення, були значно коротшими в групі Org 32222 порівняно з групою Norplant®. Середній час введення становив 0,5 і 4,0 хв для Org 32222 і Norplant® відповідно, тоді як середній час видалення

	<p>становив 2,0 (n=401) і 7,4 хв (n=48) для Org 32222 і Norplant® відповідно. Утворення рубців було помітно у 40,6% суб'єктів у групі Org 32222 і 85,4% суб'єктів у групі Norplant® через місяць після встановлення імплантату. Для тих суб'єктів, у яких було видно шрам, розмір був меншим у групі Org 32222 (у середньому 1,5 мм) порівняно з групою Norplant® (у середньому 2,8 мм).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Это сравнительное многоцентровое исследование выявило высокую переносимость как Org 32222, так и Norplant®, о чем свидетельствует очень низкий уровень прекращения лечения в течение периода до трех лет.</p> <p>В течение 3 лет применения Org 32222 или Norplant® не было зарегистрировано ни одного случая беременности, что указывает на хорошую контрацептивную эффективность обоих препаратов.</p> <p>Характер вагинальных кровотечений, вызванных как Org 32222, так и Норплантом®, в целом характеризовался небольшими кровотечениями/кровянистыми мазками: низкие значения были обнаружены для количества дней с кровянистыми мазками и эпизодов кровянистых выделений, а также для частоты частых и продолжительных кровотечений. Частота аменореи и нечастых кровотечений была высокой, особенно среди пользователей Org 32222.</p> <p>И Org 32222, и Норплант® являются безопасными контрацептивами, если судить по типу и низкой частоте НЯ, отсутствию изменений от нормального к аномальному при физикальном и гинекологическом осмотре и отсутствию общего влияния на артериальное давление. В обеих группах было отмечено сравнительно небольшое увеличение среднего индекса массы тела.</p> <p>Жалобы, связанные с местом имплантации, при обоих методах лечения возникали редко. Время установки и удаления имплантата было намного короче для Org 32222 по сравнению с Norplant®. Образование рубцов, связанных с введением, было менее распространено среди пользователей Org 32222.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



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 № 15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Нерандомізоване групове порівняльне дослідження однострижневого імплантату, що складається з EVA (Org 32222), що вивільняє Org 3236, і негормональних медикаментозних ВМС на мінеральну щільність кісткової тканини у молодих здорових жінок-добровольців. Клінічний звіт: NL0000690/34522
6. Фаза клінічного випробування	ІІІВ
7. Період проведення клінічного випробування	з жовтня 1994 по листопад 1997
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди Чілі Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 79 фактична: 79
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основний: порівняти вплив контрацептивного імплантату, що містить Org 3236, на мінеральну щільність кісткової тканини порівняно з ефектом групи ВМС. Вторинний: визначити прийнятність за допомогою характеру вагінальних кровотеч. Визначити безпеку за допомогою регулярних медичних оглядів і накопичення (серйозного) несприятливого досвіду.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, нерандомізоване групове порівняльне дослідження ефективності та безпеки.
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 40 років; добре фізичне та психічне здоров'я; нормальні цикли із середньою тривалістю між 24-35 днями та

	внутрішньоіндивідуальними коливаннями щонайбільше плюс-мінус три дні (але ніколи не виходять за межі діапазону 24-35 днів); маса тіла від 80% до 130% від ідеальної маси тіла; можливість і бажання повертатися в клініку в обумовлені терміни; готовий дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Org 32222 (партія CP 094012) — однострижневий імплантат довжиною 4 см і діаметром 2 мм, який містить приблизно 68 мг Org 3236. Стрижень виготовлено з етиленвінілацетату (EVA). Початковий випуск Org 3236 з Org 32222 становить приблизно 67 мкг/день, зменшуючись приблизно до 35 мкг/день наприкінці другого року. Org 32222 поставляється в голці стерильного, одноразового, спеціально розробленого вставника. Імплантат вставляється у внутрішню частину плеча.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Негормональні медикаментозні внутрішньоматкові спіралі, які зазвичай використовуються дослідниками, не надані NV Organon для цього дослідження.
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	Специфічна безпека: мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта (L2-L4), стегновій кістці (шиї, трикутнику Уорда, вертелі) і дистальному відділі променевої кістки за DEXA/DPX на початковому етапі, 6, 12 і 24 місяці. Лабораторні параметри, пов'язані з МЩКТ: ПТГ, кальцитонін, пролактин, P1CP, ICTP, E2. Контрацептивна ефективність: якщо були ознаки підозри на вагітність, проводився тест на вагітність. Типи вагінальних кровотеч: вагінальні кровотечі реєструвалися суб'єктами в щоденникових картках і аналізувалися за допомогою аналізу контрольного періоду.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна безпека: Оцінка загальної безпеки ґрунтувалася на фізичних та гінекологічних оглядах, лабораторних вимірюваннях (холестерин (натщесерце), тригліцериди (натщесерце) та жовчні кислоти), мазок з шийки матки, життєві ознаки та запис (серйозних) несприятливих переживань ((S) AEs).
18. Статистичні методи	Підсумкова статистика, (ко)дисперсійний аналіз, критерій Кокрена-Мантела-Гензеля, критерій Вілкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Розподіл суб'єктів. Набір даних «Всі суб'єкти, які отримували лікування» (AST), на якому

проводився аналіз безпеки, складався з 46 суб'єктів у групі Org 32222 і 30 суб'єктів у групі ВМС. Конкретний аналіз безпеки проводився на наборі даних Intention-to-Treat (ITT), який складався з 44 суб'єктів у групі Org 32222 та 29 суб'єктів у групі ВМС. Усі суб'єкти, які отримували лікування, були включені в аналіз контрольного періоду, за винятком одного суб'єкта в групі ВМС. Загальна частота припинення становила 23,9% у групі Org 32222 і 3,3% у групі ВМС.

Характеристики на початку дослідження: групи були добре збалансовані за віком, зростом, вагою та індексом маси тіла (ІМТ). Групи були порівняні за всіма іншими базовими характеристиками, за винятком останнього використовуваного методу контрацепції, звички куріння (що частіше зустрічалось в групі Org 32222) і рівня пролактину (який мав тенденцію бути вищим у групі ВМС).

Специфічні параметри безпеки. Основними параметрами МЦКТ були поперековий відділ хребта (L2-L4) і шийка стегнової кістки. Вторинними параметрами були трикутник Уорда, вертлуг і дистальний променева кістка. Середні значення МЦКТ та їх стандартні відхилення на початку дослідження були порівняні зі значеннями контрольної популяції. Групи лікування не відрізнялися на початковому рівні (всі $p > 0,46$).

Різниця між групами в середній % зміні від вихідного рівня в поперековому відділі хребта (L2 - L4) була статистично значущою на 24-му місяці ($p=0,0224$) із більшим % збільшенням МЦКТ у групі Org 32222. Під час останнього вимірювання значуща взаємодія лікування в центрі • ($p=0,0421$) не показала різниці між групами лікування в центрах NL 027 і SF 020 і більш високу % зміну від вихідного рівня для групи Org 32222 порівняно з групою ВМС (3,74%, $p = 0,0020$). Цьому ефекту не вдалося знайти пояснення.

Вторинні параметри не показали статистично значущих відмінностей між групами.

Лабораторні параметри, пов'язані з МЦКТ: вимірювали такі лабораторні параметри: пролактин, P1CP та ІСТР. Середні значення залишалися в межах норми.

178-Естрадіол: Групи лікування на початковому рівні були порівняними щодо рівнів 17 β -естрадіолу. Під час лікування рівні 17 β -естрадіолу коливалися. Міжсуб'єктна варіабельність була більшою в групі Org 32222.

Не було виявлено зв'язку між рівнями 1713-естрадіолу та відсотковою зміною МЩКТ у цій досліджуваній популяції.

Ефективність контрацепції: під час лікування вагітностей не було.

наліз вагінальної кровотечі: п'ять суб'єктів в Org 32222 і жоден із суб'єктів у групі ВМС не припинили лікування через нерегулярні кровотечі або аменорею. Частота аменореї, рідкісних кровотеч і тривалої кровотечі була значно вищою в групі Org 32222, ніж у групі ВМС протягом майже всіх контрольних періодів. Часті кровотечі, як правило, виникали частіше в групі ВМС.

Загальна безпека: загалом 89,1% (n=41) суб'єктів у групі Org 32222 і 73,3% (n=22) суб'єктів у групі ВМС повідомили про принаймні один несприятливий ефект (ПД).

Два серйозних побічних явища (SAE) були зареєстровані в групі Org 32222 і один у групі IUD. Чотири суб'єкти в групі Org 32222 припинили участь через побічні ефекти. У групі ВМС не було припинення лікування через побічні ефекти.

Лабораторні параметри, пов'язані з безпекою: середні значення холестерину, тригліцеридів і жовчних кислот не змінювалися протягом усього періоду лікування. Відмінності між групами були статистично незначущими (всі $p > 0,1$).

Фізичне обстеження: не було помітних змін у фізикальному обстеженні. Частота акне на дату видалення імплантату помітно не відрізнялася від частоти під час скринінгу. Великих відмінностей між групами не було. У чотирьох суб'єктів у групі Org 32222 стан шкіри погіршився, тоді як у трьох суб'єктів спостерігалось покращення. У групі внутрішньоматкової спіралі у трьох пацієнтів спостерігалось покращення. Гінекологічні огляди та мазок з шийки матки: не було помітних змін у порівнянні з початковим рівнем у гінекологічних оглядах в обох групах лікування.

Мазків з шийки матки з результатом Pap IV або V не було. Під час останнього візиту в одного суб'єкта ВМС був Папаніколау III, який став Пап I для наступного мазка. У групі Org 32222 не було виявлено пап класу III. Дисменорея зменшилася у 65% суб'єктів Org 32222 і у 20% користувачів ВМС. У всіх інших випадках не було змін у дисменореї.

Життєво важливі ознаки: протягом періоду лікування спостерігалися невеликі зміни

	<p>артеріального тиску (АТ). Статистично значущі відмінності між групами щодо зміни від вихідного рівня спостерігалися для діастолічного АТ на 12 місяць ($p = 0,043$), при цьому невелике зниження від початкового рівня було відзначено в групі Org 32222 і невелике підвищення в групі ВМС. Усі інші порівняння між групами були статистично незначними. В одного суб'єкта Org 32222 розвинулася гіпертонія, і його вилучили з дослідження.</p> <p>Невелике збільшення середніх значень ІМТ спостерігалось в групі Org 32222. Групові порівняння зміни порівняно з базовим рівнем були статистично значущими на 21-му місяці ($p = 0,040$). У всі моменти часу збільшення було більшим у групі Org 32222. Один суб'єкт (Org 32222) припинив участь через збільшення ваги.</p>
21. Результати безпеки	<p>Введення та видалення на місці імплантації: жоден із суб'єктів у групі Org 32222 не повідомив про будь-які аномалії на місці імплантації. Середній час, необхідний для введення, становив 0,4 хвилини (діапазон 0,08 - 1,3 хвилини). Середній час, необхідний для видалення, становив 2,0 хвилини (діапазон 0,25 - 8,0 хвилин).</p> <p>Оцінка після лікування: у 22 із 27 суб'єктів (81,5 %) менструації повернулися до нормального стану до дослідження протягом трьох місяців.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Середнє значення 8MD на різних ділянках тіла було загалом вищим, ніж у контрольної популяції того ж віку з Європи та США. Зміни МЩКТ порівняно з початковим рівнем у групі Org 32222 суттєво не відрізнялися від таких у групі ВМС без гормонального лікування. Крім того, зміни в досліджуваній популяції (Org 32222 і IUD) повторювали модель контрольної популяції.</p> <p>Не було зв'язку між концентраціями 17β-естрадіолу та % зміни МЩКТ у цій досліджуваній популяції.</p> <p>Не було жодних важливих випадків у змінних безпеки та прийнятності.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 (П. Л. 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 № 16

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите нерандомізоване групове порівняльне дослідження для оцінки впливу імплантату, що вивільняє Org 3236, порівняно з використанням ВМС на лактацію та вивчення переходу Org 3236 у грудне молоко у здорових жінок-добровольців у період лактації. Звіт про клінічне випробування за протоколом 34523
6. Фаза клінічного випробування	IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	з травня 1997 по березень 2001
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд
9. Кількість досліджуваних	запланована: 80 фактична: 80
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними завданнями дослідження були: • вивчити вплив етоногестрелу (Org 3236) на обсяг і якість лактації порівняно з ВМС; • визначити концентрації етоногестрелу в грудному молоці у користувачів імплантів і порівняти їх з концентраціями в сироватці крові матері. Додатковими цілями дослідження були: • вивчати порівняльну безпеку шляхом регулярних обстежень та оцінки несприятливого досвіду матері та дитини; • вивчати розвиток дітей після 4 місяця лікування до 3 років;

	<ul style="list-style-type: none"> • вивчити порівняльну прийнятність за допомогою частоти продовження та характеру вагінальних кровотеч. <p>Цей звіт охоплює результати виконання другорядних цілей; основні цілі були представлені в R&DRR NL0013061, 4-місячному звіті.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите нерандомізоване групове порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	<p>Матері: у віці 18-40 років на момент скринінгу, у хорошому фізичному та психічному стані, повністю годують грудьми (не більше 2 додаткових годувань сумішшю або молоком тваринного походження на тиждень), мають ІМТ 18-29, здатні та готові давати повну лактацію. протягом періоду дослідження повертатися в клініку для взяття зразків у заплановані моменти та точно заповнювати щоденникову картку та бажати дати інформовану згоду в письмовій формі.</p> <p>Діти: здорові, народжені в гестаційному віці 259-294 днів, визначеному ультразвуковим дослідженням під час вагітності, з масою тіла при народженні ± 2 SD від норми (еталонна лікарня Чуалонгкорн) і 28-56 днів (включно) після пологів початок лікування.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Implanon[®] (Org 32222) — однострижневий імплантат довжиною 4 см і діаметром 2 мм. Стрижень виготовлений із сополімерного ядра етиленвінілацетату (EVA), що містить 68 мг етоногестрелу (ENG: Org 3236, 3-ketodesogestrel.) покриті мембраною EVA. Початкова швидкість вивільнення Імпланону становить 67 мкг/добу, повільно знижуючись з часом. Імпланон доставляється в голці стерильного одноразового спеціального вставника. Імплантат вставляється у внутрішню частину плеча. Номер партії CP095160.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Продукт BMS Multiload[®] -cu 375 SL складається з інертного пластикового корпусу із суміші поліетиленів (Stamylan 9119 і Dow 980) довжиною 29 мм. Номер партії: E57163-402.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: контрацептивна ефективність, характер вагінальної кровотечі.</p> <p>Інші параметри: життєві ознаки та антропометричні показники (довжина, вага, біпаріетальний окружність голови, психомоторний розвиток) дітей, педіатричне обстеження, режим годування, концентрація ЕНГ у сироватці крові матерів.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: побічні ефекти, лабораторні аналізи (гематологія, біохімія, аналіз сечі), фізикальне та гінекологічне обстеження, життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, вага), оцінки, пов'язані з Імпланом або ВМС.
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Графіки розсіювання маси тіла дітей • Аналіз виживання Каплана-Майєра • Відмінності впливу лікування на параметри життєво важливих функцій (довжина тіла, маса тіла, біпаріетальна голова окружність) дітей перевіряли за допомогою моделі випадкових коефіцієнтів (поздовжній аналіз).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Сорока двом жінкам було введено Імпланон, а 38 жінок обрали ВМС. Обидві групи були добре збалансовані за віком, вагою, зростом та ІМТ. Групи були порівнювані й за іншими базовими характеристиками. Склад груп дітей цих матерів був порівнянним за статтю, віком, зростом, вагою, ІМТ, біпаріетальною окружністю голови.
20. Результати ефективності	<p>Середня тривалість лікування матерів у групі Імпланону становила 988,8 дня та 909,1 дня у матерів у групі ВМС. Загальна експозиція матерів становила 113,7 і 94,6 жіночих років для користувачів Імпланону та ВМС відповідно. Діти перебували на грудному вигодовуванні (тобто грудне вигодовування збігалося з лікуванням матері Імпланом або ВМС) у середньому протягом 421,0 та 423,4 дня для груп Імпланону та ВМС відповідно.</p> <p>Ефективність</p> <p>Вагітності в групі Імпланону не було. У групі ВМС було зареєстровано чотири вагітності. Дві жінки (4,8%) у групі Імпланону та жодна в групі ВМС не припинили лікування через нерегулярні кровотечі. Враховуючи рівень припинення лікування через вагінальні кровотечі, прийнятність обох методів контрацепції була однаково хорошою.</p> <p>Інші параметри</p> <p>Довжина тіла та біпаріетальна окружність голови та відповідні темпи росту були порівнянними між групами лікування та статтю. Наприкінці дослідження середня довжина тіла та біпаріетальний окружність голови були дещо більшими для хлопчиків порівняно з дівчатами в обох групах лікування. Середня маса тіла дітей у групі Імпланону була нижчою, ніж у дітей у групі ВМС (14,2 кг і 15,2 кг відповідно) на 36-му місяці, тоді як середня маса тіла становила 14,0 кг для обох груп лікування. Швидкість росту маси тіла дітей у групі Імпланону була, як правило,</p>

	<p>нижчою, ніж у дітей групи ВМС. Відмінності у масі тіла та швидкості росту маси тіла можна пояснити викидами в групі ВМС. Жодних відхилень у психомоторному розвитку в жодній із двох груп лікування не спостерігалось, а також не спостерігалось помітних відмінностей під час педіатричного обстеження. Практика годування була порівнянна між двома групами лікування.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Матері Загалом 83,3% матерів у групі Імпланону та 71,1% жінок у групі ВМС мали принаймні один НЯ. Між двома групами не спостерігалось помітних відмінностей у характері та тяжкості ПД. Для однієї матері в групі ВМС було повідомлено про одне SAE (запальне захворювання органів малого таза). Одна мати (2,4%) у групі Імпланону припинила лікування через НЯ (збільшення ваги), яке вважалося ймовірно пов'язаним із досліджуваним лікуванням.</p> <p>Дві жінки (5,3%) у групі ВМС припинили лікування через побічний ефект (запальне захворювання тазових органів і втома), що, можливо, і мало ймовірно, пов'язане з досліджуваним лікуванням відповідно. Жодних клінічно значущих аномалій лабораторних параметрів, артеріального тиску чи частоти серцевих скорочень не спостерігалось, а також не було повідомлено про фізичні аномалії під час останнього візиту, які виникли під час випробування. У шести жінок (2 у групі імпланону та 4 у групі внутрішньоматкової спіралі) гінекологічні аномалії були відмічені під час остаточного обстеження. У шести матерів (14,3%) у групі Імпланону було повідомлено про клінічно значуще збільшення ваги під час лікування, що призвело до припинення однієї з цих жінок. Загалом маса тіла жінок з Імпланоном знизилася трохи менше порівняно з вихідним рівнем, ніж у жінок з ВМС.</p> <p>діти Загалом 95,2% дітей у групі Імпланону та 89,5% дітей у групі ВМС мали принаймні один НЯ під час годування груддю. Найчастішими побічними явищами в обох групах лікування були розлади дихальної системи та розлади шкіри та придатків. Для однієї дитини в групі імпланону та однієї дитини в групі внутрішньоматкової спіралі було зареєстровано принаймні один СНЯ під час періоду годування груддю. Жоден із SAE дітей не вважався пов'язаним із досліджуваним лікуванням. Двоє дітей у групі ВМС зазнали СНЯ після періоду грудного вигодовування. Жоден із</p>

	побічних ефектів у дітей не призвів до припинення лікування дитини.
22. Висновок (заклучення)	Фізичний і психомоторний розвиток дітей був подібним протягом 3-річного періоду дослідження, незалежно від того, чи мала мати Імпланон або ВМС під час годування дитини грудьми. Не було помітних відмінностей у частоті, характері та тяжкості побічних ефектів протягом 3-річного періоду дослідження як для дітей, так і для матерів. Прийнятність обох методів контрацепції була однаково хорошою.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 (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 № 17

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите непорівняльне двоцентрове дослідження контрацептивної ефективності, безпеки та прийнятності субдермального імплантату, що вивільняє етоногестрел (Implanon™), у здорових добровольців. Клінічний звіт за протоколом 34524
6. Фаза клінічного випробування	ІІІВ
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1999 - травень 2002.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Мексика
9. Кількість досліджуваних	Згідно з протоколом, мало бути зараховано 60 жінок (по 30 у кожному центрі). Загалом 58 суб'єктів взяли участь у дослідженні, і всім 58 суб'єктам було імплантовано Імпланон (група для всіх суб'єктів). Група аналізу контрольного періоду, яка використовувалася для аналізу характеру вагінальної кровотечі, складалася з 55 осіб. Сорок сім пацієнтів продовжували лікування протягом другого року, з яких 11 пацієнтів припинили лікування. З 36 суб'єктів, які завершили дворічне лікування, 32 побажали продовжити використання Implanon™ ще на рік.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка контрацептивної ефективності, безпеки та прийнятності Implanon™ у мексиканських жінок.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Жінки віком від 18 до 40 років на момент скринінгу, з добрим фізичним і психічним здоров'ям, з ІМТ 18 або 29 і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Implanon™ (Org 32222) — однострижневий імплантат довжиною 4 см і діаметром 2 мм. Стрижень виготовлений із сополімерного ядра етиленвінілацетату (EVA), що містить 68 мг етоногестрелу (ENG: Org 3236, 3-ketodesogestrel).) покриті мембраною EVA. Початкова швидкість вивільнення Org 3236 становить 67 мкг/день, повільно зменшуючись з часом. Імпланон™ поставляється в голці стерильного, одноразового, спеціально розробленого аплікатора. Імплантат вставляється у внутрішню частину плеча. Номер серії CP 098129. Два роки та три місяці після лікування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: контрацептивна ефективність, характер вагінальної кровотечі;
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: (серйозні) побічні явища, фізикальне та гінекологічне обстеження, включаючи мазок з шийки матки, показники життєдіяльності (артеріальний тиск і маса тіла), статус імплантату, лабораторні аналізи (лише в центрі доктора Лари); Прийнятність: показник і причини припинення.
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Зведена статистика • Аналіз виживання Каплана-Майєра
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Мексиканські жінки віком від 18 до 40 років.
20. Результати ефективності	Ефективність: Жодна особа не завагітніла під час лікування. Була одна внутрішньоутробна вагітність до лікування (з датою зачаття приблизно за 17 днів до введення імплантату); імплант був видалений. Середні значення для кількості днів кровотечі з кров'янистими виділеннями становили від 16,0 до 20,5 днів, переважно через кров'яністі виділення. Середня кількість епізодів кровотечі з кров'янистими виділеннями коливалася від 2,0 до 3,0 із середньою тривалістю від 6,0 до 7,3 дня. Медіана середньої тривалості інтервалів без кровотечі становила від 22,2 до 31,3 дня. Усі змінні показали значні міжіндивідуальні варіації. Аналіз індексів характеру кровотечі показав, що рідкісні кровотечі траплялися досить часто, коливаючись від 29% до 45%, потім тривалі кровотечі (19-29%), аменорея (3-19%) і часті кровотечі (3-11%). Частота різних індексів

	<p>кровотечі вказує на нерегулярний характер кровотечі. Чотири жінки з 58 (6,9%) припинили лікування через нерегулярні кровотечі, що вказує на те, що картина кровотечі була прийнятною для більшості суб'єктів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека: Загалом у 91,4% жінок, яким було імплантовано імплант Implanon™, спостерігався принаймні один побічний ефект, а у 63,8% жінок був побічний ефект, який дослідник оцінив як можливо, вірогідно або точно пов'язаний із досліджуваним препаратом. Для чотирьох суб'єктів (6,9%) було повідомлено про СНЯ: один суб'єкт мав сильний біль у животі та легкий холецистит, один суб'єкт мав легкий цервіцит, один суб'єкт мав позитивний результат мазка з шийки матки, який вважався помірно важким, і один суб'єкт мав легку гіпертензію; жоден з цих SAE не був визнаний пов'язаним з лікуванням, і імплантат не було видалено. Троє суб'єктів (5,2%) припинили лікування через побічний ефект, окрім нерегулярних кровотеч або аменореї. Двоє суб'єктів припинили участь через сильний головний біль, ймовірно, пов'язаний з лікуванням, а один суб'єкт припинив участь через помірне збільшення ваги, що також, ймовірно, було пов'язано з лікуванням. Жодних клінічно значущих відхилень лабораторних показників або артеріального тиску не спостерігалось. Було 13 суб'єктів (22,8%) з клінічно значущою аномальною масою тіла, тобто збільшення більш ніж на 10% протягом періоду лікування. Фізичні та гінекологічні обстеження під час скринінгу та останньої оцінки не виявили жодних клінічно значущих знахідок. За винятком чотирьох суб'єктів (7,0%), які повідомили про біль у місці імплантування, усі інші суб'єкти повідомили про відсутність відхилень у місці імплантування під час будь-якої оцінки, а середній час введення та видалення імплантату становив 0,5 та п'ять хвилин відповідно.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Implanon™ продемонстрував хорошу контрацептивну ефективність, безпеку та прийнятність у мексиканських жінок.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Світлана
Світлана *Д.*



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 № 18

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите непорівняльне двоцентрове дослідження ефективності контрацепції, безпеки та прийнятності Implanon® у здорових жінок-добровольців Клінічний звіт за протоколом 34525
6. Фаза клінічного випробування	IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	Грудень 2001 – Вересень 2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Росія
9. Кількість досліджуваних	Всього: 60 жінок. По 30 жінок на один центр.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити контрацептивну ефективність, безпеку і прийнятність Імпланон® у російських жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите непорівняльне двоцентрове дослідження ефективності та безпеки
12. Основні критерії включення	Жінки від 18, але не старше 40 років на момент перевірки Хороше фізичне та психічне здоров'я Регулярні цикли із звичайною тривалістю від 24 до 35 днів Індекс маси тіла < 18 і > 29 Готовність дати інформовану згоду в письмовій формі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Implanon® (Org 32222): субдермальний контрацептивний імплантат, що містить приблизно 68 мг етоногестрелу (ENG). Доза ENG, що вивільняється Implanon®, становить приблизно 67 нг/добу одразу після введення та зменшується

	приблизно до 40 нг/добу на початку другого року та приблизно до 25-30 нг/добу наприкінці третього року. Номер партії: CP 099258.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивну ефективність слід було оцінювати за настанням вагітності протягом періоду лікування. Жінці мали дати буклет із щоденниковими картками, у яких її просили щоденно документувати наявність вагінальної кровотечі, а якщо вагінальна кровотеча була, вказувати, чи вважається вона мажучою (потрібна одна прокладка/ тампона на день або взагалі без гігієнічного захисту), або кровотеча (вимагає двох або більше прокладок/тампонів на день).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічна подія (ПД) визначалася як будь-яке несприятливе медичне явище у пацієнта або суб'єкта клінічного дослідження, якому вводили фармацевтичний продукт і яке не обов'язково повинно було мати причинно-наслідковий зв'язок із цим лікуванням. Таким чином, побічна подія може бути будь-якою несприятливою та ненавмисною ознакою (включаючи, наприклад, аномальний лабораторний результат), симптомом або захворюванням, тимчасово пов'язаним із застосуванням лікарського засобу, незалежно від того, чи вважається воно пов'язаним із лікарським засобом.</p> <p>Серйозна побічна подія (SAE) визначалася як будь-яке несприятливе медичне явище, яке при будь-якій дозі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • призвело до смерті • була небезпечна для життя • необхідна стаціонарна госпіталізація або продовження існуючої госпіталізації • призвело до стійкої або значної непрацездатності/непрацездатності, або • була вроджена аномалія / вроджена вада. <p>Загальний медичний огляд необхідно було провести під час скринінгу, через 12 місяців і під час видалення імплантату (у разі передчасного припинення). Обстеження органів малого таза, включаючи цитологію шийки матки, повинно було бути виконане в ті самі моменти часу. Мазки з шийки матки повинні були бути оцінені в місцевій лабораторії. Лабораторія мала класифікувати цервікальні мазки за Папаніколау.</p> <p>Артеріальний тиск і масу тіла слід було оцінювати під час скринінгу та кожні три місяці. Зріст мав вимірюватися лише під час скринінгу.</p> <p>Під час кожного планового візиту необхідно було перевірити стан імплантату.</p>

	<p>Жінку попросили повернутися до клініки через три місяці після видалення імплантату, незалежно від того, чи був імплантат видалений наприкінці періоду дослідження чи раніше. Ця оцінка мала включати:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відновлення менструального циклу, 2. Стан вагітності, 3. Використання методів контрацепції, 4. Побічні явища після попереднього візиту.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Оцінка контрацептивної ефективності ґрунтувалася на настанні вагітності. Подано індивідуальний перелік усіх вагітностей, що виникли до лікування, під час лікування, а також після лікування. Більш детальні описи цих тем представлені в Додатку А до цього звіту. Наведено кількість і відсоток жінок, які годують грудьми, а також зведені статистичні дані щодо тривалості грудного вигодовування. Обговорювався вплив частоти грудного вигодовування на інтерпретацію результатів.</p> <p>Очікувалося, що частота різних типів кровотеч (аменорея, рідкісні кров'яністі виділення тощо) у жінок, які годують груддю, значно відрізнятиметься від частоти у жінок, які не годують груддю. У випадку, якщо жінки, які годують грудьми, склали 25% або більше Групи, у якій проходили лікування всі суб'єкти, вплив грудного вигодовування на інтерпретацію результатів характеру кровотечі вивчався шляхом окремого аналізу жінок, які годували грудьми, і жінок, які не годували груддю. Дані з групи «Всі суб'єкти лікування» були включені в аналіз безпеки. Оцінка безпеки ґрунтувалася на описі побічних реакцій, результатах фізичного та гінекологічного обстеження та показниках життєдіяльності.</p> <p>Таблиця частоти статусу місця імплантації представлена шляхом оцінки з використанням того самого вікна відвідування, що й для параметрів життєво важливих ознак, а також таблиця частоти будь-якого аномального стану під час лікування. Неприятливий досвід, пов'язаний із місцем імплантації, було закодовано як «порушення системи організму ВООЗ у місці застосування» та перераховано та узагальнено у відповідних розділах АЕ. Усі ускладнення, пов'язані з установкою та/або видаленням імплантату, перераховані та зведені в таблиці частоти. Також було підсумовано час, необхідний для встановлення та видалення імплантату.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	

20. Результати ефективності	<p>Протягом усього курсу дослідження жодна суб'єкта не завагітніла.</p> <p>Середня кількість днів з кровотечею коливалася від 14,0 до 21,5, переважно через кров'янисті виділення.</p> <p>Середня кількість епізодів кров'янистих виділень становила 2,0 для всіх 90-денних контрольних періодів із середньою тривалістю від 5,5 до 6,6 днів.</p> <p>Медіана середньої тривалості інтервалів без кровотеч коливалася від 21,4 до 26,0 днів. Усі змінні показали значні міжіндивідуальні варіації. Аналіз індексів характеру кровотечі показав, що рідкісні кровотечі та нерегулярні кровотечі траплялися досить часто, коливаючись між контрольними періодами від 37% до 52% та від 41% до 50% відповідно. Частота аменореї становила від 3% до 20%, частих кровотеч – від 3% до 6%, а тривалих кровотеч – від 16% до 32%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у 21 суб'єкта лікування (35,0%) спостерігався принаймні один побічний ефект, а в 11 суб'єктів (18,3%) спостерігався побічний ефект, який дослідник оцінив як можливо, вірогідно або точно пов'язаний із досліджуваним препаратом. Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів. Двоє пацієнтів (3,3%) припинили участь через побічний ефект. Обидва суб'єкти припинили участь через помірну гіпертензію, можливо пов'язану з лікуванням.</p> <p>Аномалії під час фізичного та гінекологічного огляду спостерігалися у двох суб'єктів у кожній категорії. Усі мазки з шийки матки були I або II класу за ПАП. Систолічний артеріальний тиск для одного суб'єкта (1,7%) і діастолічний артеріальний тиск для двох суб'єктів (3,3%) були клінічно значно підвищені. Крім того, у восьми суб'єктів (13,3%) спостерігалось клінічно значуще збільшення маси тіла.</p> <p>Не було повідомлень про аномалії в місці імплантації під час жодної оцінки, а також не було жодних ускладнень під час введення або видалення імплантату.</p> <p>Середній час введення становив дві хвилини, а середній час видалення становив п'ять хвилин.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Implanon™ продемонстрував хорошу контрацептивну ефективність, безпеку та прийнятність у російських жінок.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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 № 19

1. Назва лікарського засобу	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне групове дослідження біоеквівалентності Implanon® та рентгеноконтрастного Implanon. Клінічний звіт за протоколом 34528 (ODIN INT00082914)
6. Фаза клінічного випробування	IIIб
7. Період проведення клінічного випробування	з травня 2005 по лютий 2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія, Франція, Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	запланована: 90 фактична: 108
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна: продемонструвати біоеквівалентність Implanon® та рентгеноконтрастного Implanon. Вторинний: оцінити рентгенівську видимість рентгеноконтрастного Implanon.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельна група, дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	На момент скринінгу суб'єктам повинно було бути не менше 18, але не старше 40 років, добре фізичне та психічне здоров'я, регулярні цикли із звичайною тривалістю від 24 до 35 днів, індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 і ≤ 29 кг/м ² , і були готові дати інформовану згоду в письмовій формі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рентгеноконтрастний Імпланон відрізняється від стрижня Імпланон® складом серцевини, тобто додаванням 15 мг сульфату барію (3% об./об. серцевини імплантату) і меншим вмістом етиленвінілацетату (EVA) на 3 мг. В іншому рентгеноконтрастний стрижень ідентичний стрижню Implanon®. Використовувався номер партії CX 180.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Імпланон® (Org 32222) — однострижневий контрацептивний імплантат довжиною 4 см і діаметром 2 мм. Імпланон® містить приблизно 68 мг етоногестрелу (ENG) (Org 3236, 3-кетодезогестрел), диспергованого в матриці сополімеру етиленвінілацетату (EVA), оточеного мембраною EVA. Доза ENG, що вивільняється Імпланоном®, становить приблизно 60-70 мкг/добу одразу після введення та зменшується приблизно до 40 мкг/добу на початку другого року та приблизно до 25-30 мкг/добу наприкінці третього року. рік. Використовувався номер партії CX179.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивну ефективність оцінювали за настанням вагітності. Пальпаторність оцінювали за локалізацією імплантату шляхом пальпації. Рентгенівська видимість оцінювалася за допомогою рентгенівського зображення після введення імплантату та перед видаленням. Після видалення відновлення менструації оцінювали під час контакту після лікування, згідно з протоколом, запланованим через 3 (± 1) місяці після видалення імплантату.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за повідомленнями про побічні явища (ПД), серйозні побічні явища (СНЯ)/серйозні явища, пов'язані з процедурою випробування (SPE), показники життєдіяльності, ускладнення під час введення/видалення, статус імплантату, фізикальне та тазове обстеження.
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика.</i> Розраховано описову статистику концентрації етоногестрелу в сироватці крові та фармакокінетичні параметри. Тестування біоеквівалентності з використанням дисперсійного аналізу з підходом 90% довірчого інтервалу (ДІ) (діапазон прийнятності 0,80 1,25) для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC0-6 місяців, AUC0-24 місяців і AUC0-36 місяців. Перевірка класичної гіпотези з використанням дисперсійного аналізу з 95% ДІ для 6-місячної, 24-місячної та 36-місячної концентрацій ENG. Для t_{max} використовувався критерій суми рангів Вілкоксона.</p> <p><i>Ефективність:</i> Ефективність контрацепції ґрунтувалася на настанні вагітності. Вагітності були віднесені до категорії перед лікуванням, якщо передбачувана дата зачаття була до введення імплантату.</p> <p>Вагітність вважалася під час лікування згідно з двома визначеннями (1) вагітність під час лікування – це вагітність із передбачуваною датою зачаття від дня встановлення імплантату до дня видалення імплантату включно та (2) вагітність під час лікування була вагітністю, з передбачуваною датою зачаття від дня встановлення імплантату до дня видалення імплантату</p>

	<p>включно, продовженого на 14 днів. Загальний річний індекс Перла (PI, для першого, другого та третього року впливу) та кумулятивний PI (за перший, другий та третій рік впливу) були розраховані та зведені в таблицю для вагітностей під час лікування за групи лікування разом із 95% довірчими інтервалами (ДІ) на основі розподілу Пуассона.</p> <p>Кількість і відсоток пацієнтів із результатом пальпації «пальпується» або «не пальпується» оцінювали під час усіх оцінок до оцінки видалення імплантату. 95% ДІ для частоти пальпації були зведені в таблицю для групи лікування. Кількість і відсоток суб'єктів із результатом рентгеновської видимості «чітко видно» або «не (чітко) видно» оцінювали після встановлення імплантату та перед видаленням. 95% ДІ для частоти чіткої видимості було зведено в таблицю для групи лікування та оцінки. Відновлення менструації після лікування було зведено в таблицю для тих суб'єктів, які пройшли оцінку після лікування, не були вагітними та не використовували гормональні контрацептиви після лікування.</p> <p><i>Безпека:</i> Безпека в першу чергу оцінювалася за повідомленнями про (S)AEs, а також за припиненнями через AEs. Крім того, було оцінено звітність про ускладнення під час введення та видалення імплантату, стан місця імплантування, аномалії в області тазу та клінічно значущі результати фізичного обстеження. Для оцінки цих параметрів використовували описову статистику. Для життєво важливих ознак використовувалася описова статистика; були визначені помітно відхилені значення життєвих показників.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі 108 суб'єктів, яких лікували в цьому дослідженні, були жінками та мали середній вік (SD) 27,1 (6,7) року. Середній (SD) ІМТ і маса тіла становили 22,40 (2,42) кг/м² і 63,32 (8,27) кг відповідно. Більшість суб'єктів були представниками європеїдної раси (n=103, 95,4%). Загалом у дослідженні взяли участь 64 суб'єкти, по 32 суб'єкти в кожній групі лікування.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Контрацептивна ефективність</i></p> <p>Протягом періоду після встановлення імплантату та до видалення не було жодної вагітності, що призвело до розрахункового загального індексу Перла (PI) 0,0 з 95% довірчим інтервалом (CI): (0, 1,52) для обох груп лікування разом.</p> <p>Одна вагітність (рентгеноконтрастний імплантон) відбулася в період після видалення імплантату до 14 днів після цього включно, що призвело до розрахункового загального ІП 0,41 з 95% ДІ: (0,01, 2,30) для обох груп лікування разом.</p>

	<p>Три суб'єкти (один суб'єкт у групі Implanon® і дві суб'єкти в групі Radiopaque Implanon) завагітніли через 15 або більше днів після видалення імплантату. Для обох груп лікування, разом узяті, розраховані ІП на 1, 2 та 3 роки становлять 0,0 для вагітностей під час лікування до видалення. Коли рання вагітність після лікування, яка виникла між видаленням і видаленням, продовженим на 14 днів, розглядалася як під час лікування, ІП 3 року для обох груп лікування разом дорівнював 1,51, 95% ДІ: (0,04, 8,40).</p> <p><i>Пальпація</i> Імплантат пальпувався під час кожної оцінки для всіх суб'єктів, за винятком двох оцінок у двох різних суб'єктів у групі Implanon®. В обох пацієнтів імплантат знову відчували під час наступного візиту.</p> <p><i>Рентгенівська видимість</i> У групі рентгеноконтрастного імплантату імплантат було чітко видно після введення у 50 із 52 суб'єктів (96,2%). На думку відповідальних радіологів, для двох суб'єктів із (чітко) невидимим імплантатом рентген технічно не було виконано належним чином. Перед видаленням імплантат був чітко видимий для всіх 50 суб'єктів у групі рентгеноконтрастного імплантату, які мали рентгенівське зображення, включаючи двох суб'єктів із (чітко) невидимим імплантатом після вставки. У жодного з суб'єктів у групі Implanon® імплантат не було чітко видно після введення (n=56) і до видалення (n=54).</p> <p><i>Оцінка після лікування</i> Повернення менструації спостерігалось у 36 із 39 суб'єктів (92,3%), які проходили обстеження після лікування, не були вагітними та не використовували гормональні контрацептиви після лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Зі 108 суб'єктів, які отримували лікування, 106 суб'єктів (98,1%) мали один або більше побічних ефектів під час лікування, а 96 суб'єктів (88,9%) мали побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату, без істотної різниці між групами лікування. Загалом 32 суб'єкти (29,6%) припинили лікування через побічні ефекти, з яких 17 суб'єктів (30,4%) у групі Імпланону® та 15 суб'єктів (28,8%) у групі рентгеноконтрастного імплантату. Смертельних випадків під час випробувань не було. У 10 суб'єктів (9,3%) повідомлялося про СНЯ під час лікування (шість суб'єктів у групі Імпланону®, чотири суб'єкти в групі рентгеноконтрастного імплантату).</p> <p>У групі Implanon® були зареєстровані СНЯ: «пошкодження хребців», «мамопластика», «висічення рубця», «протрузія міжхребцевого диска», «розрив зв'язок», «розлад харчової поведінки» та «тромбоз глибоких вен». У групі рентгеноконтрастного імплантату повідомлялося про СНЯ: «перелом великогомілкової кістки», «оклюзійне захворювання периферичних артерій», «тромбоз глибоких вен»,</p>

«пошкодження периферичного нерва» та «пошкодження сухожиль». Дослідник вважав два СНЯ «тромбоз глибоких вен» малоімовірними та не пов'язаними з досліджуваним препаратом; досліджуваний препарат було вилучено для обох суб'єктів. СНЯ «оклюзійне захворювання периферичних артерій» вважалось, можливо, пов'язаним із досліджуваним препаратом, і рентгеноконтрастний імплант був вилучений. Четверо з 10 суб'єктів не повністю одужали від СНЯ до закінчення випробування.

З 32 суб'єктів, які припинили лікування через побічні ефекти, 14 пацієнтів припинили лікування переважно через побічні ефекти, окрім порушень кровотечі (дев'ять пацієнтів у групі імплантону® та п'ять суб'єктів у групі рентгеноконтрастного імплантону). «Прищі» були найпоширенішим некровоточивим ПД, що призвело до припинення лікування (чотири суб'єкти). З 18 суб'єктів, які припинили лікування через нерегулярні кровотечі, вісім суб'єктів входили до групи імплантону®, а десять – до групи рентгеноконтрастного імплантону.

Загалом 90 суб'єктів (83,3%) повідомили про побічні ефекти від SOC «розлади репродуктивної системи та молочних залоз». Найпоширенішими побічними ефектами в цьому SOC були «генітальна кровотеча» (43,5%), «вагінальна кровотеча» (36,1%) і «метрорагія» (16,7%). Ці побічні ефекти були однакові в обох групах лікування. Загалом для цього SOC 84 суб'єкти (77,8%) вважалися такими, що мали побічні ефекти, пов'язані з прийомом наркотиків, а 10 суб'єктів (9,3%) мали побічні ефекти важкої інтенсивності. Про побічні ефекти також часто повідомляли в SOC «інфекції та інвазії» (61,1%) і «загальні розлади та зміни в місці введення» (44,4%). Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з прийомом препарату, у цих SOC були «гематома в місці імплантації» (29,6%), «біль у місці імплантації» (6,5%) і «вульвовагінальний кандидоз» (3,7%). Інші побічні ефекти, не згадані вище, про які повідомили принаймні 10% суб'єктів, включали: «акне» (26,9%), «головний біль» (26,9%), «грип» (24,1%), «біль у спині» (15,7%), «нудота» (13,0%) і «збільшення ваги» (11,1%). «Прищі» та «збільшення ваги» здебільшого вважалися побічними явищами, пов'язаними з наркотиками. Жодних клінічно значущих відмінностей у повідомленні про побічні ефекти між двома групами лікування не спостерігалось.

Не було клінічно значущого впливу на артеріальний тиск. Середня маса тіла дещо зросла в обох групах лікування. Збільшення від вихідного рівня на $\geq 10\%$ принаймні на одному візиті спостерігалось у 26

	<p>пацієнтів; 14 (25,0%) у групі Імпланону® та 12 (23,1%) у групі рентгеноконтрастного імпланону.</p> <p>Під час введення було зареєстровано ускладнення для одного зі 108 суб'єктів (ПД «алергічна шкірна реакція»). Про ускладнення видалення не повідомлялося. Для п'яти суб'єктів було повідомлено про аномалії місця імплантації під час одного або кількох відвідувань лікування. Загалом час введення коливався від 0,3 до 7,5 хвилин із середнім значенням 1,0 хвилини. Час видалення становив від 0,5 до 22,0 хвилин із середнім значенням 3,54 хвилини.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Як для загальної експозиції ENG, так і для максимальної концентрації ENG препарати Implanon® та рентгеноконтрастний Implanon були біоеквівалентними.</p> <p>Рентгеноконтрастний Імпланон було чітко видно на рентгеновському зображенні майже в усіх суб'єктів після встановлення імплантату та в усіх суб'єктів до видалення. У жодного з суб'єктів у групі Implanon® імплантат не було чітко видно після введення та перед видаленням.</p> <p>Не було жодної вагітності під час лікування (тобто після встановлення імплантату та до видалення). Одна вагітність відбулася в період після видалення імплантату до 14 днів включно.</p> <p>Не було клінічно значущих відмінностей у профілях безпеки між Імпланоном® та Рентгеноконтрастним Імпланоном.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (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 № 20

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите неконтрольоване багатоцентрове дослідження для оцінки характеристик введення рентгеноконтрастного імплантату етоногестрелу з використанням аплікатора нового покоління. Звіт про клінічне випробування за протоколом 34530
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	з квітня 2007 по жовтень 2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Німеччина, Франція, Великобританія, Норвегія, Швеція
9. Кількість досліджуваних	Загалом мали пройти лікування 300 здорових жінок із п'яти країн. У кожній країні мали брати участь два «досвідчені» та два «недосвідчені» дослідники, у яких «досвідчений» визначався як виконавець більше 10 вставок Імпланон® протягом минулого року, а «недосвідчений» — 10 або менше Імпланон® вставки протягом минулого року. Кожен дослідник мав залучити від 12 до 14 суб'єктів у контексті цього випробування. Під час скринінгу номер суб'єкта було присвоєно 308 суб'єктам, з яких 301 суб'єкту було вставлено імплантат. Загалом 23 дослідники з 23 центрів виконали принаймні одну вставку. Вік суб'єктів лікування коливався від 18 до 40 років із середнім (SD)

	28,2 (6,7) років. Середня (SD) маса тіла та ІМТ становили 66,11 (11,48) кг і 23,76 (3,72) кг/м ² відповідно. Більшість суб'єктів лікування були білими: 287 (95,3%) суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: - оцінити використання аплікатора наступного покоління та його інструкцій для правильного введення рентгеноконтрастного імплантату. Другорядні цілі: - оцінити видалення рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити загальну контрацептивну ефективність і безпеку рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити рентгенівську видимість рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити очікування суб'єкта та його задоволеність рентгеноконтрастним імплантатом.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	Щоб бути включеними до цього дослідження, жінки повинні відповідати таким критеріям: мати принаймні (\geq)18, але не старше (\leq)40 років на момент скринінгу, мати гарне фізичне та психічне здоров'я, мають регулярні цикли із звичайною тривалістю від 24 до 35 днів, індекс маси тіла ≥ 18 і ≤ 35 кг/м ² і готові дати інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рентгеноконтрастний імплантат — це однострижневий контрацептивний імплантат, який містить приблизно 68 мг ENG (Org 3236, 3-кетодезогестрел), диспергованих у матриці сополімеру EVA та сульфату барію, оточених EVA мембраною. Рентгеноконтрастний імплантат ідентичний імплантату Implanon®, за винятком додавання 15 мг сульфату барію (3% об./об. ядра імплантату), що робить його видимим на рентгенівських променях, і на 3 мг нижчого вмісту EVA. Один імплантат вставляється підшкірно за допомогою аплікатора наступного покоління (NGA) на внутрішній стороні недомінантної частини плеча приблизно на 8-10 см вище медіального надвиростка протягом трьох років. Використовувався номер партії PA027.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Використання аплікатора та інструкцій слід було оцінити шляхом оцінки характеристик введення імплантату, часу на введення та

	<p>легкості введення за допомогою Анкети задоволеності користувача.</p> <p>Локалізацію імплантату слід було оцінити за допомогою пальпації та двовимірного рентгенівського знімка для підгрупи суб'єктів. Для решти суб'єктів двовимірний рентген мав бути виконаний лише у випадку відсутності пальпації. На німецьких сайтах локалізацію імплантату проводили за допомогою УЗД або МРТ.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека повинна була оцінюватися шляхом звітування про (Серйозні) несприятливі події ((S)AEs), технічні скарги, перевірку місця імплантації (аномалії, набряк, почервоніння, біль, гематома, вигнання), ускладнення під час введення, фізичні та гінекологічні огляди і життєві ознаки.</p>
18. Статистичні методи	<p>Анкета задоволеності користувачів і результати характеристик вставки підсумовуються в частотних таблицях. Для часу на вставку повідомляється підсумкова статистика.</p> <p>Кількість і відсоток суб'єктів із результатом пальпації «пальпується» або «не пальпується» оцінювали під час встановлення імплантату. 95% ДІ для частоти пальпації подано в таблицю. Для 50 суб'єктів, яким проводили введення, і для суб'єктів із непальпованим імплантатом після введення було виконано двовимірне рентгенівське зображення. Кількість і відсоток суб'єктів із результатом рентгенівського дослідження «чітко видимий» або «нечітко/невидимий» було зведено в таблицю разом із 95% ДІ для частоти видимості рентгенівського знімка.</p> <p>Безпека оцінювалася за допомогою звітів про побічні явища, технічні скарги на рентгеноконтрастний імплантат і стан його NGA та місця імплантування. Для оцінки цих параметрів використовували частотні таблиці.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Анкета задоволеності користувачів</p> <p>Майже всі дослідники були задоволені або дуже задоволені аплікатором від першого введення і далі. Після 12 введень 16 дослідників були дуже задоволені, а сім дослідників були задоволені аплікатором. Усі дослідники були задоволені або дуже задоволені часом введення від перших вставок і далі. У сферах «безпека», «функціональність» і «дизайн і технічні аспекти» 92% або більше</p>

запитань отримали відповіді як (дуже) задоволені після 12 вставок. Повідомлялося про незадоволення двічі після 12 введень, тобто через прокол шкіри голкою одним дослідником і підшкірним ковзанням голки іншим дослідником.

Більшість дослідників повідомили як сильні сторони NGA легкість використання, дію однією рукою та/або швидкий час введення, а деякі зазначили, що неможливо виконати надто глибокі або неправильні введення, і що імплантат не може випадати з голки перед введенням. Іншими повідомленими сильними сторонами аплікатора були чітка перевірка імплантату в голці перед введенням і повне втягування голки в аплікатор після введення. Найчастішими показниками покращення були краща візуалізація голки під час введення, гострота голки та легше підшкірне ковзання.

Характеристики вставки

Загальна процедура встановлення була легкою у 98,0% випадків. Три дослідники повідомили про шість із 301 введення (2,0%) як про складні, причому всі вони не мали досвіду роботи з Імпаноном®. Повідомленими причинами були труднощі з проколом шкіри та/або ковзанням голки підшкірно, або тому, що це було одне з перших введень.

Загалом було повідомлено про труднощі під час проколу шкіри або поверхневого ковзання голки в підшкірній тканині для 14 (4,7%) і 27 (9,0%) введень відповідно, без різниці між досвідченими та недосвідченими дослідниками. Шкіру проколювали під кутом ≥ 45 градусів для 24 (8,0%) вставок у чотирьох центрах (два недосвідчені та два досвідчені дослідники).

Розблокування фіолетового повзунка було складним за два (0,7%) вставки. Завжди було чітко видно, коли повзунок був затриманий ззаду, а голка завжди була повністю втягнута назад і була невидимою після введення. За словами дослідників, при двох введеннях голка була введена неправильно, тобто занадто глибоко, але обидва імплантати все одно були прошупуються.

Імплантат був вставлений через sulcus bicipitalis medialis у 66,8% суб'єктів, через двоголовий м'яз у 20,6% суб'єктів і через триголовий м'яз у 12,6% суб'єктів.

Дослідники, які мають досвід роботи з Implanon®, частіше вставляли імплантат вище і

	<p>рідше під борозною порівняно з недосвідченими дослідниками.</p> <p>Час для вставки У середньому досвідченим дослідникам було потрібно 18,7 секунди, а недосвідченим — 36,6 секунди для встановлення імплантату. Загалом троє дослідників, усі без досвіду, повідомили принаймні один раз, що час введення склав дві хвилини або більше.</p> <p>Пальпація та рентгенівська видимість Після встановлення імплантату 300 із 301 імплантату можна було прощупати. Непальпиремий імплантат був вставлений, коли дослідник стояв, а не сидів у погано освітленій кімнаті. На всіх 62 виконаних двовимірних рентгенівських знімках після встановлення імплантати були чітко видні.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні явища Не було суб'єктів, які припинили лікування через побічні ефекти як основну причину припинення, і не було повідомлень про смертельні випадки чи СНЯ. З 301 пацієнта, який отримував лікування, 27 (9,0%) суб'єктів мали один або більше побічних ефектів протягом періоду лікування (тобто в день введення після введення). Загалом 14 (4,7%) суб'єктів мали побічні ефекти, які дослідники оцінили як пов'язані з наркотиками, і 12 (4,0%) суб'єктів мали побічні ефекти, пов'язані з аплікатором. Слід зазначити, що взаємозв'язок препарату та аплікатора є судженням дослідника, і для порівнянних ПД деякі дослідники вважали ПД пов'язаним із препаратом, тоді як інші дослідники оцінювали подібний ПД як пов'язаний з аплікатором. Для одного (0,3%) суб'єкта НЯ під час лікування («біль у місці імплантації») було повідомлено як серйозне. Повідомленими побічними ефектами в порядку зменшення були «еритема місця імплантації» (3,3%), «гематома місця імплантації» (3,0%), «синці на місці імплантації» (2,0%), «біль у місці імплантації» (1,0%), « набряк у місці імплантації» (0,7%), «крововилив у місці імплантації» (0,3%) та «післяпроцедурні ускладнення» (0,3%).</p> <p>Технічні скарги Через CRF технічних скарг було подано вісім технічних скарг. Для чотирьох введень повідомлялося про тупий кінчик голки. Повідомлялося, що для двох вставок імплантат</p>

	<p>частково вислизнув із вставного каналу одразу після введення. Технічна перевірка аплікаторів показала, що голки вставлені не повністю. Для двох інших вставок було повідомлено, що було важко зняти захисний ковпачок.</p> <p>Місце імплантації та встановлення Для 275 (91,4%) суб'єктів не було повідомлено про жодних аномалій у CRF для встановлення імплантату для місця імплантації. Усі ускладнення (почервоніння, гематома, біль і набряк) були зареєстровані як побічні ефекти (до лікування).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Аплікатор наступного покоління є відповідним пристроєм для введення імплантатів, що підтверджується простотою процедури введення, правильним підшкірним введенням майже для всіх вставок згідно з дослідниками, відчутністю імплантату після введення, низькою кількістю технічних скарг і високим рівнем задоволеності слідчих. Час встановлення швидкий, а рентгеноконтрастний імплантат чітко видно на (двовимірному) рентгенівському знімку.</p> <p>Повідомлялося про опір проколюванню шкіри та/або ковзанню голки під шкіру під час кількох введень.</p> <p>Оскільки були ознаки того, що інструкції не виконувалися належним чином під час деяких вставок, слід розглянути можливість уточнення інструкцій. Це може стосуватися кута проколу шкіри, виконання введення в положенні сидячи і повного введення голки.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Степанівська І. С.

 (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 № 21

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите непорівняльне дослідження ефективності та безпеки Org 32222 (Implanon™), однострижневого контрацептивного імплантату, що містить Org 3236 (3 кетодезогестрелу) у здорових добровольців, із підгрупами для фармакокінетичних вимірювань, офтальмологічних оцінок, вуглеводного обміну, ліпідного обміну, і морфологія ендометрія. Звіт про клінічне випробування за протоколом 069001
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З листопада 1993 по липень 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Основне дослідження: 330 суб'єктів. Фармакокінетична підгрупа: 20 суб'єктів. Підгрупа офтальмології: 20 суб'єктів. Підгрупа метаболізму вуглеводів: 25 суб'єктів. Підгрупа ліпідного метаболізму: 40 суб'єктів.. Підгрупа морфології ендометрію: 22 суб'єкти Підгрупа місцевого УЗД: 8 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було отримати дані про контрацептивну ефективність, безпеку та характер кровотечі на Org 32222 протягом двох років використання. Крім того, дані щодо фармакокінетичних параметрів,

	офтальмологічних змінних, метаболізму ліпідів, метаболізму вуглеводів і морфології ендометрія були зібрані в підгрупах основної популяції дослідження
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне, багатоцентрове дослідження ефективності та безпеки.
12. Основні критерії включення	Здорові, сексуально активні жінки-добровольці у віці від 18 до 40 років, з нормальними менструальними циклами, які були готові дати добровільну інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Підшкірний імплантат з етиленвінілацетату (EVA), що містить приблизно 68 мг Org 3236 з початковою швидкістю вивільнення 67 мкг/день. Номер партії CP092124.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основне дослідження: ефективність ґрунтувалася на виникненні вагітності під час імплантації. Оцінка характеру кровотечі ґрунтувалася на інформації про кровотечі, яку суб'єкти записували в щоденниках. Оцінка безпеки ґрунтувалася на частоті несприятливих подій (ПД), змінах результатів фізичного та гінекологічного обстеження, змінах лабораторних параметрів, змінах життєво важливих ознак і результату вагітності.</p> <p>Фармакокінетичну підмножину оцінювали шляхом визначення рівня Org 3236 (ENG) і SHBG крові.</p> <p>Підмножину офтальмології оцінювали за скаргами на очі, гостротою зору, рефракцією, зовнішнім оглядом, оглядом на щілинній лампі, оглядом кришталика та офтальмоскопією.</p> <p>Підмножину метаболізму вуглеводів оцінювали за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози.</p> <p>Підмножину ліпідного метаболізму оцінювали шляхом визначення рівня ліпідних параметрів у крові.</p> <p>Підмножину морфології ендометрія оцінювали за допомогою біопсії ендометрія.</p> <p>Локальну ультразвукову групу оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження руки, на якій встановлено імплантат</p>
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	Основне дослідження: як зазначено в протоколі, приблизно 320 суб'єктів повинні були бути зареєстровані, що ґрунтувалося на приблизному рівні відсіву в 20%, отриманому за попередніми результатами досліджень, проведених Organon. Для оцінки ефективності, безпеки та причин припинення лікування використовувалися дані з

групи пацієнтів, які отримували лікування, а група пацієнтів, які отримували лікування, була визначена як усі суб'єкти, яким було вставлено Org 32222. Припинення було описано з використанням оцінок тривалості життя.

Демографічні та інші базові характеристики предмета підсумовуються описово. Оцінка ефективності базувалася на оцінці вагітності під час імплантації. Патерни кровотечі були описані шляхом аналізу контрольного періоду з використанням частот/відсотків і підсумкової статистики. Оцінка безпеки ґрунтувалася на частоті побічних реакцій, змінах у результатах фізичного обстеження (включаючи обстеження молочних залоз і органів малого таза, стан шкіри та мазок з шийки матки), змінах лабораторних параметрів і життєво важливих ознак, а також результату вагітності. Зміни лабораторних параметрів і результати фізикального обстеження описувалися за допомогою таблиць змін.

Узагальнено кількість суб'єктів із клінічно значущими лабораторними показниками та показниками життєво важливих показників під час лікування.

Описову статистику розраховували для лабораторних параметрів і життєво важливих показників на початковому етапі та запланованих відвідуваннях. Стан місця імплантації підсумовується за місяцями відвідування. Час, необхідний для імплантації та видалення Org 32222, підсумовано.

Фармакокінетична підгрупа: демографічні характеристики підсумовані. Концентрації Org 3236 і SHBG підсумовуються з часом.

Фармакокінетичні параметри (C_{max} і T_{max} , z , $t_{1/2}$) оцінювали за допомогою некомпартментних методів.

Підгрупа офтальмології: узагальнено демографічні характеристики. Представлено перелік суб'єктів із скаргами на очі та аномаліями при загальному зовнішньому огляді, огляді на щілинній лампі та офтальмоскопії.

Підгрупа метаболізму вуглеводів: узагальнено демографічні характеристики. Середні концентрації глюкози та інсуліну (0-180 хвилин) на початку та запланованих відвідуваннях (6, 12, 18 і 24 місяці) представлені графічно.

Розраховували площу під кривою для вихідного рівня та кожного запланованого візиту та статистично порівнювали з парним t-тестом для концентрацій глюкози та інсуліну в плазмі.

Підгрупа метаболізму ліпідів: узагальнено демографічні характеристики. Описову

	<p>статистику для параметрів ліпідів розраховували під час початкового та запланованого візитів. Підгрупа локального ультразвукового дослідження: рейтинг задньої акустичної тіні представлений для кожного суб'єкта. Підгрупа морфології ендометрію: узагальнено демографічні характеристики. Статистичний аналіз результатів біопсії ендометрію не проводиться.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>-</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Основне дослідження: Після впливу Org 32222 на 330 суб'єктів протягом 6186,2 циклів (що еквівалентно 474,2 жінка-року використання) під час лікування не було жодної вагітності. Загалом 161 учасник достроково припинив дослідження. Серед них 120 суб'єктів припинили лікування через побічні ефекти або супутні захворювання, з яких кровотечі були основними побічними ефектами для 43 суб'єктів, а побічні ефекти (або супутні захворювання), крім кровотеч, були основними причинами для 77 суб'єктів. Рівень припинення був найвищим протягом перших восьми місяців дослідження. Аналіз контрольного періоду показав, що часті та тривалі кровотечі були найбільш поширеними в перший контрольний період.</p> <p>Десять суб'єктів (3%) мали серйозні побічні ефекти: дослідники встановили, що вісім не пов'язані з досліджуваним препаратом, у той час як двоє були визнані ймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом (розрив фолікула яєчника та гостре загострення депресії). Загалом 282 суб'єкти повідомили про один або більше побічних ефектів. Найпоширенішими ПД (150 осіб) були репродуктивні розлади (вагініт, дисменорея та біль у грудях). Зміни лабораторних показників, результатів фізикального та гінекологічного обстеження та життєвих ознак не були клінічно значущими. Середній час встановлення та видалення імплантату становили 29,3 секунди та 3,6 хвилини відповідно. У місці імплантації серйозних ускладнень не спостерігалось.</p> <p>Фармакокінетична підгрупа: середні концентрації SHBG значно знизилися після імплантації та залишалися на цих рівнях до 9 місяця візиту. Після 9 місяця візиту спостерігалася тенденція до повернення до вихідного рівня. Профіль поглинання/вивільнення Org 3236 після імплантації характеризувався ефектом початкового вибуху (середня C_{max} 781 пг/мл, медіана T_{max} 144 години) з подальшим</p>

	<p>повільним зниженням концентрації з часом. Через 8 годин після введення середня концентрація Org 3236 перевищувала 90 пг/мл і залишалася вище цього рівня в усі наступні моменти часу. Після видалення імплантату сироватковий рівень Org 3236 поступово знижувався із середнім $t_{1/2}$ 34,6 години.</p> <p>Офтальмологічна підгрупа: не було помітних змін в офтальмологічних результатах.</p> <p>Підгрупа метаболізму вуглеводів: середні концентрації глюкози в плазмі показали той самий нормальний профіль на 6, 12, 18 і 24 місяці візиту, що й на початковому рівні. Середні концентрації інсуліну в плазмі крові від 30 до 120 хвилин після прийому глюкози були нижчими після 6, 12 або 24 місяців застосування Org 32222, ніж на початковому рівні. Не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей у площі під кривою залежності концентрації від часу між базовим рівнем і будь-яким наступним візитом для глюкози чи інсуліну.</p> <p>Підгрупа метаболізму ліпідів: загальний холестерин, тригліцериди та С ЛПДНЩ з часом знижувалися, тоді як зміни аполіпопротеїнів порівняно з початковим рівнем були незначними.</p> <p>Підгрупа морфології ендометрія: жоден суб'єкт не мав біопсії ендометрію, яка мала б ознаки гіперплазії, неоплазії або метаплазії.</p> <p>Підгрупа локального ультразвукового дослідження: імплантат було ідентифіковано опосередковано за задньою акустичною тінню, відкинутою імплантатом. Найкраща демонстрація була досягнута з датчиком 5 або 7,5 МГц у поперечному напрямку.</p>
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заклучення)	<p>Основне дослідження: результати цього аналізу вказують на те, що Org 32222 є ефективною та безпечною формою контрацепції. Як і очікувалося від прогестинових контрацептивів, частота нерегулярних кровотеч була високою, але вони траплялися з найбільшою частотою в перший контрольний період. Частота серйозних ПД була низькою. Org 32222 легко вставити та видалити, про що свідчить короткий час, необхідний для вставлення та видалення. Ускладнення на місці імплантації були рідкісними.</p> <p>Фармакокінетична підгрупа: Фармакокінетика Org 32222 відповідала поведінці довгострокового імплантату з початковим швидким підвищенням рівня Org 3236 у крові з подальшим повільним вивільненням з часом.</p>

	<p>Підгрупа офтальмології: дані цього дослідження показують, що використання Org 32222 є офтальмологічно безпечним.</p> <p>Підгрупа метаболізму вуглеводів: дані цього дослідження показують, що використання Org 32222 протягом 24 місяців не впливає негативно на толерантність до глюкози.</p> <p>Підмножина метаболізму ліпідів: дані цього дослідження показують, що використання Org 32222 протягом 24 місяців не впливає негативно на параметри ліпідів.</p> <p>Підгрупа морфології ендометрію: дані цього дослідження показують, що використання Org 32222 протягом 24 місяців не викликає патологічних змін в ендометрії.</p> <p>Підмножина локального ультразвукового дослідження: Дані з цього підмножини вказують на те, що Імпланон можна локалізувати за допомогою ультразвукового дослідження</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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 № 22

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите неконтрольоване багатоцентрове випробування для оцінки характеристик вставлення рентоконтрастного імплантату етоногестрел (sch 900415) з використанням аплікатора нового покоління (Протокол № р05702, раніше згадуваний як Протокол № 34530)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	27 квітня 2007 року – 20 жовтня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	23 центри в АВСТРАЛІЇ, НІМЕЧЧИНІ, ФРАНЦІЇ, ВЕЛИКОБРИТАНІЇ, НОРВЕГІЯ, ШВЕЦІЯ.
9. Кількість досліджуваних	Номер суб'єкта було присвоєно 308 суб'єктам, з яких 301 суб'єкту було вставлено імплантат. Вік пацієнтів, які отримували лікування, становив від 18 до 40 років із середнім значенням (стандартне відхилення [SD]) 28,2 (6,7) років. Середня (SD) маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) становили 66,20 (11,48) кг та 23,79 (3,73) кг/м ² відповідно. Більшість суб'єктів лікування були білими (95,3%).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: - оцінити використання аплікатора наступного покоління та його інструкцій для правильного введення рентгеноконтрастного Імплантат. Другорядні цілі:

	<ul style="list-style-type: none"> - оцінити видалення рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити загальну контрацептивну ефективність і безпеку рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити рентгенівську видимість рентгеноконтрастного імплантату; - оцінити очікування суб'єкта та його задоволеність рентгеноконтрастним імплантатом.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим неконтрольованим багатоцентровим дослідженням. Це дослідження проводилося відповідно до належної клінічної практики (GCP), включаючи архівування важливих документів.
12. Основні критерії включення	Для участі в цьому дослідженні жінки повинні були відповідати таким критеріям: Мати принаймні 18 років, але не старше 40 років на момент скринінгу, мати хороше фізичне та психічне здоров'я, мати регулярні цикли із звичайною тривалістю від 24 до 35 днів, ІМТ = 18 та = 35 кг/м ² і готові дати інформовану згоду в письмовій формі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рентгеноконтрастний імплантат — це однострижневий контрацептивний імплантат, який містить приблизно 68 мг етоногестрелу (ENG, SCH 900415, 3-кетодезогестрел), диспергованого в матриці сополімеру етиленвінілацетату (EVA) і сульфату барію, оточених мембраною EVA. Рентгеноконтрастний імплантат ідентичний імплантату Implanon®, за винятком додавання 15 мг сульфату барію (3% об./об. ядра імплантату), що робить його видимим на рентгенівських променях, і на 3 мг нижчого вмісту EVA. Один імплантат вставляється підшкірно за допомогою аплікатора наступного покоління (NGA) на внутрішній стороні недомінантної частини плеча приблизно на 8-10 см вище медіального надвиростка протягом 3 років. Номер партії: CZ143 (ідентифікатор упаковки RA027)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	1-денний скринінговий візит; 3-річний період лікування, починаючи з дня встановлення імплантату та закінчуючи днем видалення імплантату, з подальшим 3-місячним спостереженням після лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Використання NGA та інструкції з використання оцінювалися шляхом оцінки

	<p>характеристик введення імплантату, часу для введення та легкості введення за допомогою Анкети задоволеності користувача.</p> <p>Видалення рентгеноконтрастного імплантату оцінювали шляхом оцінки характеристик видалення імплантату та часу для видалення.</p> <p>Ефективність контрацепції ґрунтувалася на настанні вагітності.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали за повідомленнями про (серйозні) побічні явища ([S]AEs), технічні скарги, перевірку місця імплантації (аномалії, набряк, почервоніння, біль, гематома, експульсія), ускладнення під час введення та видалення, фізичні та гінекологічні огляди, і життєві ознаки.</p> <p>Локалізацію імплантату оцінювали методом пальпації (всі обстежені) та двовимірної рентгенографії (підгрупа обстежених). Для решти суб'єктів двовимірний рентген мав бути виконаний лише у випадку відсутності пальпації. На німецьких сайтах локалізацію імплантату мали проводити за допомогою ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної томографії (МРТ).</p> <p>Повернення фертильності після видалення імплантату оцінювали шляхом повідомлення про повернення менструацій до нормального (до лікування) характеру; було оцінено використання методів контрацепції після лікування.</p> <p>Очікувана, а також фактична задоволеність лікування рентгеноконтрастним імплантатом оцінювалася за допомогою інструментів результатів, повідомлених пацієнтом (PRO).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Анкета задоволеності користувачів і результати характеристик вставлення та видалення зведені в частотні таблиці. Для часу встановлення та часу видалення імплантату повідомляється підсумкова статистика та 95% довірчі інтервали (ДІ).</p> <p>Ефективність контрацепції ґрунтувалася на настанні вагітності. Загальний річний індекс Перла (PI, для першого, другого та третього року впливу) та кумулятивний PI (до другого та до третього року впливу) були розраховані та зведені в таблицю для вагітностей під час лікування разом із 95% ДІ на основі розподілу Пуассона. Для розрахунків PI використовувалося повне (тобто необмежене) опромінення кожного суб'єкта.</p> <p>Кількість і відсоток суб'єктів із результатом пальпації «пальпується» або «не пальпується» зведені в таблицю під час усіх оцінок до</p>

	<p>оцінки видалення імплантату. 95% ДІ для частоти пальпації подано в таблицю.</p> <p>Для підгрупи суб'єктів, яким проводили введення, і для суб'єктів із непальпованим імплантатом слід було виконати двовимірне рентгенівське зображення після введення та перед видаленням. Кількість і відсоток суб'єктів із результатом рентгенівського дослідження «чітко видимий» або «нечітко/невидимий» зведено в таблицю разом із 95% ДІ для частоти рентгенівської видимості. Відновлення менструацій під час оцінки після лікування наводиться в таблицю для тих суб'єктів, які проходили обстеження після лікування, не були вагітними та не використовували гормональні контрацептиви після лікування.</p> <p>Безпеку оцінювали за повідомленнями про (S)AE, припинення використання через AE, технічні скарги на рентгеноконтрастний імплантат та його NGA, ускладнення під час введення та видалення імплантату та стан місця імплантування.</p> <p>Для оцінки цих параметрів використовували описову статистику. Для життєво важливих ознак використовувалася описова статистика; були визначені помітно відхилені значення життєвих показників. Інструменти PRO оцінювали за допомогою підсумкових статистичних даних і частотного розподілу відповідей на пункт і оцінку.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Ефективність:</p> <p>Резюме первинних аналізів</p> <p>Анкета задоволеності користувачів</p> <ul style="list-style-type: none"> • Майже всі дослідники були задоволені або дуже задоволені аплікатором від першого введення і далі. <p>Після 12 введень 16 дослідників були дуже задоволені, а сім дослідників були задоволені аплікатором. Усі дослідники були задоволені або дуже задоволені часом введення від перших вставок і далі. У сферах «безпека», «функціональність» і «дизайн і технічні аспекти» 92% або більше запитань отримали відповідь як (дуже) задоволені після 12 вставок. Невдоволення було зареєстровано двічі після 12 введень, тобто після проколу шкіри голкою одним дослідником і підшкірного ковзання голки іншим дослідником.</p>

• Більшість дослідників повідомили про сильні сторони NGA простоту використання, дію однією рукою та/або швидкий час введення, а деякі зазначили, що неможливо виконати занадто глибокі або неправильні введення, і що імплантат не може випасти з голки перед введенням. Іншими повідомленими перевагами аплікатора були чітка перевірка імплантату в голці перед введенням і повне втягування голки в аплікатор після введення. Найчастішими показниками покращення були краща візуалізація голки під час введення, гострота голки та легше підшкірне ковзання.

Характеристики введення та час введення

- Загальна процедура встановлення була легкою у 98,0% випадків. Шість із 301 введення (2,0%) повідомили як важкі три дослідники, усі з яких не мали досвіду застосування Імпланону. Повідомленими причинами були труднощі з проколом шкіри та/або ковзанням голки підшкірно, або тому, що це було одне з перших введень.
- Загалом, труднощі під час проколу шкіри або поверхневого ковзання голки в підшкірних тканинах були зареєстровані для 14 (4,7%) і 27 (9,0%) введень відповідно, без різниці між досвідченими та недосвідченими дослідниками. Шкіру проколювали під кутом =45 градусів для 24 (8,0%) вставок у чотирьох центрах (два недосвідчені та два досвідчені дослідники).
- Було важко розблокувати фіолетовий повзунок у двох (0,7%) вставках. Завжди було чітко видно, коли повзунок був затриманий ззаду, а голка завжди була повністю втягнута назад і була невидимою після введення. За словами дослідників, при двох введеннях голка була введена неправильно, тобто занадто глибоко, але обидва імплантати все одно були прощупуються.
- Імплантат був вставлений через sulcus bicipitalis medialis у 66,8% суб'єктів, через двоголовий м'яз у 20,6% суб'єктів і через триголовий м'яз у 12,6% суб'єктів. Дослідники, які мають досвід роботи з Implanon, частіше встановлювали імплантат над двоголовим м'язом і рідше над триголовим м'язом порівняно з недосвідченими дослідниками.
- Час для введення імплантату, тобто час від зняття захисного ковпачка з аплікатора до вилучення голки з плеча, було повідомлено для 291 введення. У середньому досвідченим

дослідникам було потрібно 18,7 секунди, а недосвідченим — 36,6 секунди для встановлення імплантату. Загалом троє дослідників, усі без досвіду, повідомили принаймні один раз, що час введення склав дві хвилини чи більше.

Характеристики видалення та час видалення

- У 280 із 296 оцінених суб'єктів (94,6%) не було повідомлено про ускладнення видалення. Основним зареєстрованим ускладненням була наявність фіброзної тканини навколо імплантату (4,4% пацієнтів).

- Під час видалення у 289 із 292 суб'єктів із оцінкою місця імплантування не спостерігалось жодних аномалій у місці імплантування (99,0%). Для трьох суб'єктів (1,0%) повідомлялося про біль у місці імплантації, а для одного суб'єкта, крім болю в місці імплантування, також повідомлялося про вигнання імплантату на 15 день внаслідок неправильного внутрішньошкірного введення імплантату.

- Під час видалення імплантат був розташований у підшкірній клітковині у 290 із 293 суб'єктів (99%) з оцінкою локалізації. Один імплантат був розташований внутрішньошкірно, а для двох імплантатів розташування не було визначено. Жодних імплантатів у м'язі чи м'язовій фасції не було. Середня (SD) глибина імплантату становила 1,8 (1,06) мм до видалення. Середня (SD) відстань між найближчим кінчиком імплантату та шрамом введення становила 3,9 (4,0) мм. Більшість імплантатів були розташовані проксимально від рубця.

- Час для видалення імплантату, тобто час від виконання розрізу до встановлення застібки-метелика, було повідомлено для 292 видалень. Середній (SD) і медіанний час видалення імплантату становили 119,3 (120,2) с і 77,5 с відповідно. Для чотирьох суб'єктів час видалення становив 10 хвилин або більше, але лише для одного з цих суб'єктів повідомлялося про ускладнення видалення (фіброзна тканина навколо імплантату).

Локалізація імплантату

- Імплантат був пальпованим для 300 із 301 суб'єктів лікування після встановлення імплантату та для всіх суб'єктів із оцінкою пальпації під час видалення (n=293). Під час встановлення непальпованого імплантату

дослідник стояв, а не сидів, кімната була погано освітлена.

- На всіх зроблених рентгенівських знімках після встановлення імплантату (n=63) і до видалення (n=54) імплантати були чітко видні. Контрацептивна ефективність

- У період від встановлення імплантату до 14 днів після видалення імплантату включно не було жодної вагітності, що призвело до розрахункового загального РІ 0,0 із 95 % ДІ (0, 0,56). Загальна тривалість експозиції в групі АСТ становила 655,0 жіночих років.

Розрахункові ІП за 1, 2 та 3 роки дорівнювали 0,0 з 95% ДІ (0, 1,34), (0, 1,75) та (0, 2,24), відповідно.

Повернення менструації (оцінка після лікування)

- Повернення менструацій повідомили 91 із 109 суб'єктів (83,5%), які пройшли обстеження після лікування (яке мало бути заплановано через 3 місяці після видалення імплантату), не були вагітними та не використовували гормональні контрацептиви після лікування.

Інструменти результатів, про які повідомляють пацієнти • Консультування та встановлення/видалення імплантату
Консультації, надані дослідниками щодо використання імплантату, вважалися адекватними на основі високої кількості позитивних відповідей суб'єктів. Менша кількість суб'єктів вважала фактичну процедуру введення болючою, ніж очікувалося під час скринінгу. Приблизно 38% суб'єктів перед встановленням імплантату та 34% суб'єктів після встановлення були стурбовані тим, що процедура видалення може бути неприємною. • У більшій кількості суб'єктів очікується аменорея, непередбачувана кровотеча, менш часта кровотеча, ніж зазвичай, кров'янисті виділення, менша кровотеча, ніж зазвичай, або нерегулярна кровотеча, ніж насправді спостерігалось під час лікування. Відсоток суб'єктів, у яких спостерігалась дисменорея або частіші кровотечі, ніж зазвичай, під час лікування був порівнянним з очікуваним. Більше суб'єктів насправді зазнали тривалої кровотечі, ніж очікувалося під час скринінгу. Для суб'єктів, у яких під час лікування спостерігалися несприятливі кровотечі (непередбачувані кровотечі, кров'янисті виділення, дисменорея, нерегулярні кровотечі, більш часті кровотечі, ніж зазвичай, і тривалі кровотечі), вплив на

	<p>їхню загальну задоволеність імплантатом був більш негативним, ніж їхні очікування під час скринінгу. Не було істотних змін у впливі на загальну задоволеність імплантатом у разі сприятливої події (аменорея, менш часті кровотечі, ніж зазвичай, і менші кровотечі, ніж зазвичай). • Побічні ефекти Відсоток суб'єктів, які фактично відчували зміни ваги, вплив на шкіру, зміни настрою або зміни статевого потягу під час лікування, можна порівняти з очікуваннями під час скринінгу. Менше суб'єктів відчували вплив на менструальний головний біль/мігрень або дискомфорт у руці, в яку було вставлено імплантат під час лікування, ніж очікувалося. Для суб'єктів, які відчували менструальний головний біль/мігрень, зміни/перепади настрою, дискомфорт у руці або зміну статевого потягу під час лікування, вплив на загальну задоволеність імплантатом після видалення був більш негативним порівняно з їхніми очікуваннями під час скринінгу. Що стосується змін ваги та впливу на шкіру, не було помічено жодних істотних змін у впливі на загальну задоволеність імплантатом. • Загальна характеристика імплантату Для більшості суб'єктів загальні характеристики імплантату мали позитивний вплив на загальну задоволеність імплантатом, за винятком профілю побічних ефектів. Від 41% до 51% суб'єктів повідомили під час лікування, що профіль побічних ефектів мав (дуже) позитивний вплив на їхню загальну задоволеність імплантатом. • Загальне задоволення Після видалення 65% суб'єктів були (дуже) задоволені імплантатом. Під час лікування від 85% до 90% суб'єктів були (дуже) задоволені імплантатом.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> • З 301 суб'єкта, яким був вставлений імплантат, 272 суб'єкти (90,4%) мали один або більше побічних ефектів протягом періоду лікування. Загалом 221 суб'єкт (73,4%) мали побічні ефекти, які дослідники оцінили як пов'язані з наркотиками. Загалом 58 суб'єктів (19,3%) мали НЯ важкої інтенсивності. • Загалом було повідомлено про 19 СНЯ, з яких 18 СНЯ (у 16 суб'єктів) під час періоду лікування та один СНЯ у період після лікування. Жоден із SAE дослідник не оцінив як пов'язаний із наркотиками. <p>Для одного суб'єкта досліджуваний препарат було вилучено через SAE (жовтяниця). Усі</p>

суб'єкти одужали від SAE, за винятком трьох суб'єктів.

- Згідно з формою EoT, загалом 106 суб'єктів (35,2%) передчасно припинили лікування через побічний ефект як основну причину припинення. Найбільш поширеними побічними явищами як основною причиною припинення були «метрорагія» (38,7%), «менорагія» та «збільшення ваги» (13,2% кожен), «акне» (11,3%), «вагінальна кровотеча» (10,4%), і «настрій змінився» (9,4%). Майже всі справи слідчі розцінили як пов'язані з наркотиками.

- SOC, у яких найчастіше повідомлялося про побічні ефекти, були «розлади репродуктивної системи та молочних залоз» (57,8%), «інфекції та інвазії» (42,2%) та «розлади нервової системи» (25,6%).

- ПД, про які повідомлялося найчастіше, були «вагінальна кровотеча» (28,2%), «головний біль» (18,6%), «метрорагія» (17,6%), «акне» (13,0%), «збільшення ваги» (11,6%), «назофарингіт» (10,6%) і «менорагії» (10,3%). Дослідники оцінили більшість цих подій як пов'язані з наркотиками, за винятком «назофарингіту», який дослідник оцінив як не пов'язаний з наркотиками, і «головного болю», який був визнаний не пов'язаним із наркотиками в половині зареєстрованих випадків. Більшість побічних явищ, про які часто повідомлялося, мали легку або помірну інтенсивність.

- Загалом 15 суб'єктів (5,0%) повідомили про побічні ефекти, які, на думку дослідника, пов'язані з аплікатором, усі були легкої інтенсивності.

- Не було клінічно значущого впливу на артеріальний тиск. Під час лікування середня маса тіла дещо зросла (1,4 кг за 3 роки). Збільшення порівняно з початковим рівнем =10% принаймні за один візит спостерігалось у 56 суб'єктів (18,7%).

- Для 275 суб'єктів (91,4%) жодних аномалій у місці імплантації не було зареєстровано відразу після встановлення імплантату. Для інших 26 суб'єктів найчастіше повідомлялося про почервоніння місця імплантації та гематому. Шість (6) суб'єктів повідомили про аномалію місця імплантації протягом решти дослідження.

- Через CRF технічних скарг було подано вісім технічних скарг. Для чотирьох введень повідомлялося про тупий кінчик голки. Повідомлялося, що для двох вставок імплантат

	<p>частково вислизнув із вставного каналу одразу після введення. Технічна перевірка аплікаторів показала, що голки вставлені не повністю. Для інших двох вставок повідомлялося, що було важко зняти захисний ковпачок.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Аплікатор наступного покоління є відповідним пристроєм для введення імплантату, що підтверджується простотою процедури введення, правильним підшкірним вставленням майже для всіх вставок згідно з дослідниками, відчутністю імплантату після введення, низькою кількістю технічних скарг і високою задоволенням слідчих. • Середній час введення становив 27,9 секунд. Рентгеноконтрастний імплантат добре видно на (двовимірному) рентгенівському знімку. • Опір під час проколу шкіри та/або підшкірного ковзання голки спостерігався під час кількох введень. • Оскільки були ознаки того, що інструкції не виконувались належним чином під час деяких вставок, слід розглянути можливість уточнення інструкцій. Це може стосуватися кута проколу шкіри, виконання введення в положенні сидячи і повного введення голки. • Кількість ускладнень видалення була низькою. Середній час видалення імплантату становив 2 хвилини. • Загальна контрацептивна ефективність була чудовою, оскільки під час лікування не було вагітностей. Оцінки безпеки відповідали очікуванням на основі даних Implanon. • Більшість суб'єктів були задоволені імплантатом. Необхідний більш детальний аналіз, щоб зробити висновки щодо конкретних аспектів, розглянутих в анкетах щодо задоволеності.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)





 (підпис)



 (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 № 23

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите двостороннє паралельне дослідження для демонстрації порівняльної системної експозиції Nexplanon®, виготовленого з використанням етиленвінілацетату від нового постачальника, порівняно з Nexplanon®, виготовленим з використанням етиленвінілацетату від поточного постачальника. Звіт з клінічних досліджень P06110
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	з березня 2012 по листопад 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 195 фактична: 185
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження полягає в тому, щоб продемонструвати порівнянну системну експозицію між Nexplanon®, виготовленим з EVA від нового постачальника, і Nexplanon®, виготовленим з EVA від поточного постачальника, протягом 2 місяців після встановлення імплантату.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, 2-групове, паралельне, 2-терапіє, багатодільне дослідження введення одного імплантату імплантаційного стрижня Nexplanon® у 195 здорових молодих жінок. Суб'єкти перевірялися протягом 6 тижнів до отримання імплантату. Після скринінгу потенційні суб'єкти почали лікування препаратом Левора®, щоб синхронізувати

	менструальний цикл і зменшити варіабельність рівнів глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG) між суб'єктами. Levoga [®] було припинено в той самий день для всіх суб'єктів, після чого слідував 7-денний період виведення. У день 1 учасники отримали 1 із 2 імплантатів Nexplanon [®] (68 мг ENG), виготовлених з EVA від 2 різних постачальників відповідно до схеми рандомізації. Концентрації ENG оцінювали в заздалегідь визначений час протягом 60 днів (до 61 дня). На 61 день імплантат Nexplanon [®] мав бути видалений. Оцінки безпеки проводилися протягом усього дослідження. Контрольні оцінки мали бути проведені через 1 місяць після видалення імплантату.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки, які не палять, віком від 18 до 40 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м ² включно та регулярними менструальними циклами (від 24 до 35 днів). Жінки не могли бути вагітними або годувати грудьми, а жінки репродуктивного віку повинні були застосовувати певні негормональні засоби контролю народжуваності.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування А являло собою один 68 мг ENG рентгеноконтрастний імплантат Nexplanon [®] , виготовлений з використанням EVA від поточного постачальника (партія CF040).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікуванням В був одноразовий рентгеноконтрастний імплантат Nexplanon [®] 68 мг ENG, виготовлений з використанням EVA від нового постачальника (партія CF041).
15. Супутня терапія	Levoga [®] (продукт виробництва Patheon Inc.) був придбаний Дослідником. У зоні 0001 (Фенікс, штат Арізона) учасники отримували Levoga [®] з номерами партій DGZK (термін придатності грудень 2012), GTHZ (грудень 2013) та GPVM (березень 2014). У Зоні 0002 (Лінкольн, Небраска) суб'єкти отримували Levoga [®] з номеру партії GTHZ (термін придатності грудень 2013 р.).
16. Критерії оцінки ефективності	Зразки крові для визначення концентрації ENG збирали перед введенням препарату та протягом 2 місяців після введення імплантату Nexplanon [®] . Крім того, підмножину цих зразків використовували для аналізу рівнів SHBG. Сироваткові фармакокінетичні параметри AUC _{0-2mon} , C _{max} , T _{max} і T _{last} ENG були розраховані після введення імплантату Nexplanon [®] 68 мг, виготовленого з використанням EVA від поточного постачальника (лікування А) або від нового постачальника (лікування В). Презентація T _{last} була додана post hoc як допоміжний параметр
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за життєво важливими ознаками (артеріальний тиск, пульс і температура тіла), ЕКГ, фізикальним оглядом, клінічними лабораторними тестами на безпеку (хімія крові, гематологія, аналіз сечі) і моніторингом побічних ефектів.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика:

	<p>Фармакокінетичні параметри були зведені в таблиці та надані підсумкові статистичні дані за лікуванням. Для ENG AUC_{0-2гоп} і C_{max} були розраховані параметричні точкові оцінки справжнього співвідношення 2 методів лікування (новий постачальник EVA [Лікування В]/поточний постачальник EVA [Лікування А]) разом із їхніми 90% параметричними довірчими межами, отриманими з дисперсійний аналіз (ANOVA) з фактором для обробки на логарифмічних значеннях. Ці точкові оцінки були отримані шляхом співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (LS) для «нового EVA» і «поточного EVA» лікування. Крім того, такі ж аналізи проводили з вимірюванням SHBG перед дозуванням, доданим як коваріату в моделі. Треба було розглянути лікування біоеквівалентним, якщо 90% ДІ для AUC_{0-2гоп} і C_{max} GMR містилися в нормативно прийнятному діапазоні [0,80, 1,25].</p> <p>Безпека: безпечність і переносимість МК-8415 оцінювали шляхом клінічної оцінки побічних ефектів та інших вимірювань безпеки. Побічні ефекти були перераховані для кожного суб'єкта та описово узагальнені за лікуванням. Жодних клінічно значущих результатів безпеки не було виявлено в окремих списках даних; отже, підсумкові статистичні дані та/або графіки лабораторних тестів на безпеку, ЕКГ чи життєво важливі ознаки не були визнані необхідними.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові дорослі жінки, які не палять, віком від 18 до 40 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м² включно та регулярними менструальними циклами (від 24 до 35 днів).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У таблиці представлено сироваткову фармакокінетику ENG протягом 2 місяців у здорових жінок після встановлення імплантату Nexplanon[®] 68 мг від поточного постачальника EVA (лікування А) або від нового постачальника EVA (лікування В). ENG AUC_{0-2гоп} був на 6% нижчим для Nexplanon[®], виготовленого з використанням EVA від нового постачальника (лікування В), порівняно з поточним постачальником (лікування А) (GMR [90% ДІ] 0,94 [0,88, 1,00]). Подібним чином C_{max} ENG була на 5% нижчою для Nexplanon[®], виготовленого з використанням EVA від нового постачальника (лікування В), порівняно з поточним постачальником (лікування А) (GMR [90% ДІ] 0,95 [0,88, 1,03]). Оскільки 90% ДІ для AUC_{0-2гоп} і C_{max} GMR для Nexplanon[®], виготовленого з використанням EVA від нового постачальника та порівняння поточного постачальника, впали в попередньо визначені межі [0,80, 1,25], основна гіпотеза підтверджується. Подібні результати</p>

	<p>спостерігалися, коли ті самі аналізи проводили з вимірюванням SHBG перед дозуванням, доданим як коваріату в моделі. Коли рівні SHBG перед дозуванням використовували як коваріату, рівні ENG AUC0-2mon і Cmax були на 7% і 6% нижчими відповідно для Nexplanon[®], виготовленого з використанням EVA від нового постачальника (лікування В), порівняно з поточним постачальником (лікування А.) (GMR [90% ДІ] 0,93 [0,87, 0,99] і 0,94 [0,87, 1,01] відповідно). Коли рівні SHBG перед дозуванням використовували як коваріату, 90% ДІ для ENG AUC0-2mon і Cmax GMR для Nexplanon[®], виготовленого з використанням EVA від порівняння нового постачальника/поточного постачальника, потрапляли в попередньо визначені межі [0,80, 1,25].</p> <p>Таблиця наведена в Протоколі клінічних досліджень</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Усі 195 учасників дослідження були включені в аналіз безпеки. Обидві партії імплантатів Nexplanon[®] були загалом безпечними та добре переносилися з порівнянними профілями побічних ефектів при обох видах лікування. Під час дослідження не було зареєстровано серйозних побічних ефектів, значних побічних ефектів, смертельних випадків або припинення лікування через несприятливий досвід. Загалом, гематома в місці імплантації (49,2% суб'єктів), біль у місці імплантації (44,1%), головний біль (27,3%), метрорагія (17,4%) і дисменорея (10,3%) були побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося (загальна частота > 10 %).</p> <p>Ці побічні явища пов'язані із встановленням імплантату, головний біль і зміни менструального циклу є поширеними побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням Імпланону[®]/Некспланону[®], особливо протягом перших місяців лікування. Схоже, що під час лікування Nexplanon[®], виготовленим з EVA від нового постачальника, спостерігається дещо вища частота побічних реакцій порівняно з Nexplanon[®], виготовленим з EVA від поточного постачальника, однак лікування вважалося безпечним і добре переносилося з випадками побічних ефектів, що відповідають профілю безпеки протягом перших місяців лікування Імпланоном[®]/Некспланоном[®].</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>1. На основі оцінки 90% ДІ для AUC0-2mon і Cmax GMR для ENG протягом 2 місяців після встановлення імплантату, імплантати Nexplanon[®], виготовлені з використанням EVA від 2 постачальників, можна вважати біоеквівалентними.</p> <p>2. Обидва імплантати Nexplanon[®] були однакові й загалом безпечні та добре переносилися здоровими жінками в цьому дослідженні. Загалом у дослідженні P06110 не було клінічно значущих відмінностей у профілях безпеки між імплантатами Nexplanon[®].</p>

виготовленими з використанням EVA від 2 постачальників.
Більшість побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, або пов'язані зі встановленням імплантату, або є побічними ефектами, про які зазвичай повідомляють під час лікування Implanon®/Nexplanon®.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Соняшник
К. А.
(І.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 № 24

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Лікування нерегулярних та/або тривалих кровотеч, пов'язаних із застосуванням Імпланону®: ефекти мефенамінової кислоти Протокол L1784
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 31 Жовтня 2003 по 15 Листопада 2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція 41 центр госпітальної або вільної гінекології 32 активних центри
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 120 включало 60 оцінюваних пацієнтів Рандомізовано: 114 пацієнтів (57 у кожній групі) Пройшли лікування: 109 пацієнтів (мефенамінова кислота: 57 – плацебо: 52) Аналіз ІТТ: 106 пацієнтів (мефенамінова кислота: 57 – плацебо: 49) 231 курс (мефенамінова кислота: 128 – плацебо: 103) Аналіз РР: 74 пацієнти (мефенамінова кислота: 40 – плацебо: 34) 149 курсів (мефенамінова кислота: 83 – плацебо: 66)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основний: Оцінка ефективності мефенамінової кислоти щодо зменшення кількості днів кровотечі або кров'янистих виділень і частоти епізодів кровотечі або кров'янистих виділень у

	<p>користувачів Імпланону® з частими та/або тривалими кровотечами.</p> <p>Вторинний:</p> <p>Оцінка сприйняття пацієнтами тривалої та/або частоті кровотечі, пов'язаної із застосуванням Імпланону®.</p> <p>Оцінка частоти продовження застосування Імпланону® через 6 місяців у жінок з частими та/або тривалими кровотечами.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване подвійне сліпе дослідження IV фази порівняно з плацебо у двох паралельних групах по 60 пацієнтів у кожній.</p> <p>З чотирма обов'язковими візитами: С1: консультація щодо включення, С2 консультація після 1-го курсу, С3: консультація через 3 місяці та С4: консультація після закінчення дослідження через 6 місяців.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Жінки віком від 18 років</p> <ul style="list-style-type: none"> - Користувачі Implanon® протягом принаймні 1 місяця і не більше 30 місяців. - жінки з тривалими та/або частими кровотечами, такими як: <ul style="list-style-type: none"> безперервна кровотеча або кров'янисті виділення протягом принаймні 8 днів до дня включення, АБО безперервна кровотеча або кров'янисті виділення протягом щонайменше 5 днів до дня включення, якому передував інтервал без кровотечі щонайменше 15 днів і щонайменше 10 днів кровотечі або кров'янистих виділень протягом попередніх 30 днів. - Жінки, які бажають лікуватися від цієї кровотечі. - Жінки, які ведуть журнал реєстрації кровотеч не менше 1 місяця та погоджуються вести щоденник дослідження для запису кровотечі протягом усього періоду дослідження. - Жінки, які дали письмову інформовану згоду на участь після отримання роз'яснення методів і процедур дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Мефенамінова кислота 250 мг (PONSTYL®): курсами по 5 послідовних днів у дозі 2 капсули по 250 мг мефенамінової кислоти або плацебо двічі на день.</p> <p>Початок 1-го курсу в день включення хворого.</p> <p>Умови для початку наступних курсів: дотримання інтервалу щонайменше 20 днів між двома послідовними курсами та безперервна кровотеча або кров'янисті виділення протягом щонайменше 8 днів або безперервна кровотеча</p>

	<p>або кров'янисті виділення протягом принаймні 5 днів з принаймні 10 днями кровотечі або кров'янистих виділень протягом попередніх 30 днів.</p> <p>Номери серій: 0300803213 0404104162</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо: таке ж дозування та умови введення, що й у тестового продукту.</p> <p>Номери серій: 0300803213 0404104162</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Основний критерій ефективності:</i></p> <p>Відсоток зупинки епізодів кровотечі або кров'янистих виділень протягом 7 днів після початку кожного курсу лікування (зупинення епізоду кровотечі або кров'янистих виділень визначається як принаймні 2 дні поспіль без кровотечі або кров'янистих виділень).</p> <p><i>Другорядні критерії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоток епізодів зупинки кровотечі або кровомазання протягом принаймні 2 днів поспіль протягом 7 днів після початку першого курсу. - Відсоток епізодів зупинки кровотечі або кров'янистих виділень протягом 7 днів після початку кожного курсу та наступних принаймні 20 днів без кровотечі - Середній інтервал між 1 днем кожного курсу та зупинкою кровотечі та/або кров'янистих виділень. - Інтервал між D1 першого курсу і зупинкою кровотечі. - Загальна кількість днів з кровотечею або кров'янистими виділеннями під час дослідження, що відноситься до тривалості участі в дослідженні. - Кількість окремих епізодів кровотечі або кров'янистих виділень, незалежно від їх тривалості, віднесених до тривалості участі в дослідженні. - Кількість епізодів кровотечі або кров'янистих виділень, що тривали щонайменше 8 послідовних днів, пов'язані з тривалістю участі в дослідженні. - Тривалість найдовшого епізоду кровотечі або кров'янистих виділень, зареєстрованого під час дослідження. - Кількість інтервалів без кровотечі чи кров'янистих виділень тривалістю щонайменше 20 днів протягом дослідження. - Середня тривалість інтервалів без кровотечі або кров'янистих виділень під час дослідження.

- Тривалість найдовшого інтервалу без кровотечі або кров'янистих виділень протягом курсу дослідження.
- Кількість курсів лікування, пов'язаних із тривалістю участі в дослідженні.
- Середній інтервал між послідовними курсами лікування (розраховується як інтервал між 1-м днем одного курсу та 1-м днем наступного або – після останнього курсу – днем закінчення дослідження).
- Тривалість найдовшого інтервалу між послідовними курсами.
- Кількість випадків відключення після видалення Implanon® через кровотечу або кров'яністі виділення.
- Загальна кількість тих, хто вибув із дослідження, незалежно від причини, із відміною Implanon® або без неї.

Прийнятність

Вплив кровотечі на діяльність пацієнтів оцінюють на основі наступних запитань дослідника

Під час візиту V1:

- Чи уникаєте ви статевих контактів у дні кровотечі (так/ні).
- Ваш партнер хоче уникати статевого акту в дні кровотечі? (так/ні).

Під час візитів V2, V3 і V4:

Протягом останнього місяця кровотеча обмежувала такі види діяльності:

- в гості до друзів? (так/ні)
- збираєтеся в кіно, театр, на виставку? (так/ні) - виходити з дому, ходити за покупками? (так/ні)
- носіння певного одягу? (так/ні)
- різні фізичні навантаження (піші прогулянки, прогулянки) чи спорт? (так/ні)
- ходити в громадську лазню? (так/ні)
- більш важкі фізичні навантаження (наприклад, робота по дому чи садівництву)? (так/ні).

Протягом останнього місяця кровотеча викликала у вас відчуття:

- що вам потрібен відпочинок частіше, ніж зазвичай? (так/ні)
- що вам потрібно обмежити свою професійну діяльність? (так/ні/не застосовується)
- що вам потрібно обмежити свою сексуальну активність? (так/ні).

	<p>Прийнятність лікування мефенаміновою кислотою оцінено під час візитів V2, V3 та V4: - Запитавши, якщо у вас знову буде кровотеча, чи бажаєте ви відновити це лікування? (так/ні). - На візуальній аналоговій шкалі, позначеній пацієнтом для відображення передбачуваного покращення якості життя внаслідок лікування Імпланом® (0 = відсутність покращення, 100 = максимальне покращення). - За формою вербальної шкали, що заповнюється дослідником: «Як ви оцінюєте зміну якості свого життя в результаті лікування Імпланом®: значно покращилася / трохи покращилася / без змін / трохи гірше / набагато гірше?»</p>																					
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Основний критерій ефективності Відсоток епізодів кровотечі/кров'янистих виділень, контрольованих принаймні протягом 2 днів протягом 7 днів після початку кожного курсу, було описано для всіх курсів ІТТ (курси у пацієнтів з ІТТ розпочалися в день кровотечі/кров'янистих виділень, для яких щоденник кровотечі заповнювався від D1 до D8 курсу) і для всіх курсів згідно з протоколом (курси ІТТ тривалістю від 3 до 5 днів, принаймні 12 капсул прийнято та розпочато відповідно до критеріїв для початку курсу). Його порівнювали між двома групами лікування за допомогою тесту хі-квадрат.</p>																					
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Тип аналізу: Остаточний аналіз без проміжного аналізу. Оскільки дослідження було розроблено для демонстрації переваги порівняно з плацебо, аналіз ІТТ вважався основним аналізом ефективності.</p>																					
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Мефенамінова кислота</th> <th>Плацебо</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середній вік ± діапазон</td> <td>33 ± 7 років 18 – 45 років</td> <td>31 ± 7 років 18 – 44 років</td> </tr> <tr> <td>ІМТ</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 18.5 kg/m²</td> <td>3/57 (5%)</td> <td>9/51 (17%)</td> </tr> <tr> <td>18.5 – 25 kg/m²</td> <td>43/57 (76%)</td> <td>35/51 (69%)</td> </tr> <tr> <td>25 – 30 kg/m²</td> <td>8/57 (14%)</td> <td>5/51 (10%)</td> </tr> <tr> <td>30 – 35 kg/m²</td> <td>3/57 (5%)</td> <td>2/51 (4%)</td> </tr> </tbody> </table>		Мефенамінова кислота	Плацебо	Середній вік ± діапазон	33 ± 7 років 18 – 45 років	31 ± 7 років 18 – 44 років	ІМТ			< 18.5 kg/m ²	3/57 (5%)	9/51 (17%)	18.5 – 25 kg/m ²	43/57 (76%)	35/51 (69%)	25 – 30 kg/m ²	8/57 (14%)	5/51 (10%)	30 – 35 kg/m ²	3/57 (5%)	2/51 (4%)
	Мефенамінова кислота	Плацебо																				
Середній вік ± діапазон	33 ± 7 років 18 – 45 років	31 ± 7 років 18 – 44 років																				
ІМТ																						
< 18.5 kg/m ²	3/57 (5%)	9/51 (17%)																				
18.5 – 25 kg/m ²	43/57 (76%)	35/51 (69%)																				
25 – 30 kg/m ²	8/57 (14%)	5/51 (10%)																				
30 – 35 kg/m ²	3/57 (5%)	2/51 (4%)																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Дотримання режиму лікування</i> Через велику кількість тих, хто відмовився від навчання, пацієнти пройшли в середньому лише 3 курси протягом дослідження. Загалом у обох групах спостерігалось хороше дотримання правил проведення лікування. Показники відповідності кожному курсу, загальна відповідність і відповідність першому курсу були більшими ніж 90% у двох групах, а 78%</p>																					

курсів із застосуванням мефенамінової кислоти та 83% курсів із застосуванням плацебо тривали рівно 5 днів. Інтервал принаймні 20 днів між двома курсами дотримувався для всіх курсів понад 80% пацієнтів у двох групах. Критерії для початку курсу щодо кровотечі (щонайменше 8 днів безперервної кровотечі/кровокров'яних виділень або 5 днів безперервної кровотечі/кров'янистих виділень з 10 днями кровотечі/кров'янистих виділень протягом попередніх 30 днів) було важче дотримуватися, але вони спостерігалися у більш ніж 60% курсів. Припинення лікування (57,9% з мефенаміновою кислотою та 46,2% з плацебо) було здебільшого пов'язане з недостатнім терапевтичним ефектом (22,8% з мефенаміновою кислотою та 21,2% з плацебо) або бажанням пацієнта припинити дослідження (17,5% з мефенаміновою кислотою та 15,4% з плацебо). Ані частота, ані причини цих різних припинень суттєво не відрізнялися між двома групами. Видалення Імпланону® через часту та/або тривалу кровотечу було дещо рідше при застосуванні мефенамінової кислоти (29,8% проти 34,6% при застосуванні плацебо), але різниця не була статистично значущою.

Ефективність

Первинну кінцеву точку ефективності аналізували в популяції курсів ІТТ, що включала 128 курсів, проведених 52 пацієнтами в групі мефенамінової кислоти, і 103 курси, проведених 38 пацієнтами в групі плацебо, і в популяції курсів РР, що включала 83 курси, проведені 40 пацієнтами в групі мефенамінової кислоти, і 66 курсів, проведених 34 пацієнтами в групі плацебо. Частота контролю кровотечі та кровомазання протягом принаймні 2 послідовних днів протягом 7 днів після початку курсу становила 56,3% і 48,5% у популяції курсів ІТТ і 53% і 47% у популяції курсів РР у групі мефенамінової кислоти та групі плацебо відповідно. Незважаючи на користь мефенамінової кислоти, різниця між двома групами не була статистично значущою в двох досліджуваних популяціях (популяція ІТТ: $p = 0,244$ і популяція РР: $p = 0,464$). Те ж саме стосується показника контролю кровотечі та кровомазання під час першого курсу, який становив 65,1% і 57,6% у популяції перших курсів ІТТ ($p = 0,502$) і 61,1% і 55,2% у популяції курсів РР ($p = 0,629$) у групах мефенамінової кислоти та плацебо відповідно.

	<p>Інші вторинні кінцеві точки та додаткові кінцеві точки були проаналізовані в популяції курсів ІТТ або пацієнтів з ІТТ. Рівень контролю кровотечі та кровомазання протягом принаймні 20 послідовних днів і кількість курсів за 90-денний період істотно не відрізнялися між двома групами.</p> <p>Аналіз кінцевих точок прийнятності кровотечі, проведений у групі лікування, не продемонстрував жодної статистично значущої різниці між двома групами, хоча вплив кровотечі на діяльність пацієнтів розвивався більш сприятливо, а якість життя пацієнтів, оцінена пацієнтами або дослідником, була кращою при застосуванні мефенамінової кислоти.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека</p> <p>Частота побічних явищ (24,8%) була звичайною з огляду на тривалість дослідження та характер дослідження (плацебоконтрольоване лікування побічної дії іншого лікарського засобу тривало протягом дослідження). Незалежно від типу побічної події, яка розглядалася, частота побічних явищ суттєво не відрізнялася між двома групами: 24,6% (14 пацієнтів) і 25,0% (13 пацієнтів) для всіх побічних явищ ($p = 0,96$), 3,5% (2 пацієнти) і 5,8% (3 пацієнти) для побічних явищ, пов'язаних з лікуванням ($p = 0,67$), 14,0% (8 пацієнтів) і 3,8% (2 пацієнти) для побічних явищ, пов'язаних із застосуванням Імпланону® ($p = 0,10$), і 1,8% (1 пацієнт) і 3,8% (2 пацієнти) для побічних явищ, що призвели до відміни Імпланону® ($p = 0,61$) для мефенамінової кислоти та плацебо відповідно.</p> <p>Один випадок болю в епігастрії та 1 випадок болю в животі при застосуванні мефенамінової кислоти та 1 випадок діареї, 1 випадок мастодинії та 1 випадок нічної пітливості при застосуванні плацебо вважалися пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Один випадок анемії, 1 випадок болю в животі, 2 випадки астенії, 1 випадок мігрені, 1 випадок галактореї, 1 випадок диспареунії, 1 випадок аденоміозу при застосуванні мефенамінової кислоти та 1 випадок астенії та 1 випадок мастодинії при застосуванні плацебо вважалися пов'язаними з Імпланоном®.</p> <p>Імпланон® було видалено через побічні ефекти у двох пацієнтів (3,8%), які приймали плацебо, один скаржився на астенію, інший скаржився на мастодинію, а також у одного пацієнта (1,8%),</p>

	<p>який приймав мефенамінову кислоту, у якого розвинувся аденоміоз, що потребує хірургічного втручання. Зв'язок цієї серйозної побічної події з досліджуваним препаратом був виключений, але його зв'язок з Імплаоном® не був виключений.</p> <p>Не було продемонстровано жодної статистично значущої чи клінічно значущої різниці між двома групами щодо зміни маси тіла, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Під час гінекологічного огляду під час дослідження жодних відхилень виявлено не було.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За умовами цього подвійного сліпого плацебоконтрольованого у дослідженні, проведеному за участю 115 користувачів Implanon®, у яких спостерігалися часті та/або тривалі кровотечі/мажучі виділення, ефективність мефенамінової кислоти, що застосовувалася 5-денними курсами в дозі 1000 мг на добу, не була продемонстрована ні для первинної кінцевої точки, контролю кровотечі/мажучих виділень протягом принаймні 2 днів поспіль протягом 7 днів після початку курсу, ні для вторинної кінцевої точки. Рівень видалення Імплаону®, виправданого кровотечею/мажучими виділеннями, істотно не відрізнявся між двома групами (29,8% проти 34,6%). Вплив кровотечі на діяльність пацієнтів було більш помітно зменшено при застосуванні мефенамінової кислоти, і якість їхнього життя значно покращилася, але не спостерігалось статистично значущої різниці щодо параметрів прийнятності кровотечі.</p> <p>З точки зору безпеки, лише кілька побічних явищ вважались пов'язаними з досліджуваним лікуванням або Імплаоном®, і всі належали до відомого профілю безпеки кожного продукту</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Самбіла В. І.
(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 № 25

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите двостороннє дослідження біодоступності з паралельними групами для демонстрації порівняльної системної експозиції між препаратами Nexplanon®, виготовленими з використанням етиленвінілацетату (EVA) від двох різних постачальників у здорових жінок. Звіт з клінічних досліджень P059
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	з 13 травня 2019 по 26 травня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього планувалося набрати 200 учасників. Загалом було зареєстровано 202 учасники (85 учасників у клініці Celerion штат Небраска та 117 учасників у клініці Celerion штат Арізона). З цих 202 рандомізованих учасників 198 завершили дослідження, а 199 завершили всі вибірки ФК.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: продемонструвати порівняльний системний вплив ENG на Nexplanon®, виготовлений з використанням EVA від 2 різних постачальників. Гіпотеза: імплантат Nexplanon®, виготовлений з використанням EVA від нового постачальника, є біоеквівалентним імплантату Nexplanon®, виготовленому з використанням EVA від поточного постачальника на основі оцінки AUC _{0-2гоп} і C _{max} для ENG протягом двох місяців

	<p>після встановлення імплантату (справжні середні геометричні співвідношення [GMRs] для AUC_{0-2mon} і C_{max} будуть міститися в межах [0,80, 1,25]).</p> <p>Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість Nexplanon® при введенні здоровим дорослим жінкам.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване відкрите дослідження Nexplanon® (68 мг етоногестрелу, ENG, імплантат) у паралельних групах із паралельними групами за участю дорослих здорових жінок. Було зареєстровано двісті два (202) учасника. Учасники були рандомізовані для отримання або Nexplanon®, з поточним постачальником EVA (втручання А, n=102), або Nexplanon®, з новим постачальником EVA (втручання В, n=100) після періоду запуску з комбінованим оральним контрацептивом Levora® (таблетки 0,15 мг левоноргестрелу/ 0,03 мг етинілестрадіолу) для синхронізації менструального циклу. Імплантати вставляли в день 1, а серійні зразки крові для ENG РК збирали до дня 61, коли імплантати видаляли. Також були зібрані зразки крові на глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG).</p>
12. Основні критерії включення	<p>У цьому дослідженні брали участь здорові жінки-учасниці віком від 18 (штат Арізона) або 19 (штат Небраска) і 40 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 18 кг/м² і ≤ 30 кг/м² на момент скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Nexplanon® 68 мг етоногестрелу (Втручання А), серія S015051</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Nexplanon® 68 мг етоногестрелу (Втручання В), серія S015050</p>
15. Супутня терапія	<p>Левора® (0,15 мг левоноргестрелу/0,03 мг етинілестрадіолу) таблетки, Серія ZYKH Хулокаїн® (лідокаїн HCl та адреналін для ін'єкцій) 1%/1:100000, 200 мг/20 мл, Серія 6119374, 6121198, 6121199.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Етоногестрел: AUC_{0-2mon} і C_{max}</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні явища (ПЯ), клінічні лабораторні тести на безпеку, показники життєдіяльності та фізичне обстеження</p>
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика</i> У цьому дослідженні було проведено первинний і вторинний аналізи, які включали різні популяції. 3 учасники, які припинили участь до завершення відбору ФК, були виключені з обох аналізів. Всі інші учасники були включені в первинний аналіз. Для вторинного аналізу 12 учасників були виключені з аналізу C_{max} і T_{max} (5 з Втручання А та 7 з Втручання В), а 3 учасників були виключені з аналізу AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і T_{last} (1 з Втручання А і 2 з Втручання В) через вибірку ФК зразків, взятих поза межами визначеного протоколом вікна (≥ 3 зразки відсутні або поза межами діапазону). Фармакокінетичні параметри (AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і C_{max}) для ENG плазми оцінювали за допомогою лінійної моделі з фіксованими ефектами на основі всіх даних концентрації-часу. Індивідуальні фармакокінетичні значення AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і C_{max} були перетворені за допомогою природного логарифму (ln)</p>

	<p>перед аналізом і проаналізовані за допомогою лінійної моделі з умовами фіксованого ефекту для втручання та місця (Celerion Nebraska або Arizona). Метод Кенварда Роджера використовувався для розрахунку знаменника ступенів свободи для фіксованих ефектів ($DDFM=KR$). Примітка. Для офіційних порівнянь AUC_{0-2mon} і C_{max} для плазмової ENG були основними ФК параметрами, які цікавили. Крім того, для розуміння повного профілю концентрації для порівнянь між втручаннями, незважаючи на те, що параметри ФК C_{24}, C_{144}, C_{672} і C_{1440} для ENG були розраховані з використанням тієї ж лінійної моделі фіксованих ефектів, як описано вище для AUC і C_{max}, хоча це не було попередньо визначено. Двосторонній 90% довірчий інтервал (ДІ) для справжньої середньої різниці (втручання В - втручання А) для плазми ENG AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і C_{max} на логарифмічній шкалі було обчислено з наведеної вище лінійної моделі. Потім ці довірчі межі були зведені до степеня, щоб отримати 90% ДІ для справжніх GMR (втручання В/втручання А) для плазмових ENG AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і C_{max}. Подібне порівняння між Втручанням А та Втручанням Б було проведено для ENG AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і C_{max} із базовим рівнем SHBG, доданим як коваріату в моделі.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Кількість учасників, рандомізованих/пройшли лікування/продовжують/припинено:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для Втручання А 102 учасники були рандомізовані, 102 (100,0%) отримали імплантат, 99 (97,1%) завершили дослідження, а 3 (2,9%) припинили участь у дослідженні, включаючи 1 учасника, якого було втрачено для подальшого спостереження після завершення відбору ФК. • Для втручання В 100 учасників були рандомізовані, 100 (100,0%) отримали імплантат, 99 (99,0%) завершили дослідження, а 1 (1,0%) припинив участь у дослідженні. <p>Загальний середній вік при першій дозі (діапазон): 30,0 років (від 18 до 41 року*).</p> <p>Стать: 202 самки</p> <p>Етнічна приналежність: 97 (48,0%) не латиноамериканці або латиноамериканці, 105 (52,0%) латиноамериканці або латиноамериканці.</p> <p>Раса: 2 (1,0%) американських індіанців або корінних жителів Аляски, 23 (11,4%) чорношкірих або афроамериканців, 4 (2,0%) множинних, 173 (85,6%) білих.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетика: Статистичне порівняння та зведена статистика ФК плазми ENG (AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last}, C_{max}, T_{max} і T_{last}) після введення Втручання А та Втручання В у здорових учасників підсумовано в наступній таблиці. Основними фармакокінетичними параметрами, які оцінювали під час перевірки гіпотез, були AUC_{0-2mon} і C_{max}.</p> <p>У цьому дослідженні було проведено первинний і вторинний аналізи, які включали різні популяції. 3 учасники, які</p>

припинили участь до завершення відбору ФК, були виключені з обох аналізів. Всі інші учасники були включені в первинний аналіз.

Для вторинного аналізу 12 учасників були виключені з аналізу C_{max} і T_{max} (5 з Втручання А та 7 з Втручання В), а 3 учасників були виключені з аналізу AUC_{0-2mon}, AUC_{0-last} і T_{last} (1 з Втручання А і 2 з Втручання В) через вибірку ФК зразків, взятих поза межами визначеного протоколом вікна (≥ 3 зразки відсутні або поза межами діапазону).

ENG Pharmacokinetic Parameter	Nexplanon® Implant, Current EVA Supplier			Nexplanon® Implant, New EVA Supplier			Nexplanon® Implant, New EVA Supplier/Nexplanon® Implant, Current EVA Supplier		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	CCV ^a
AUC _{0-2mon} ^b (pg·hr/mL)	100	595000	(561000, 631000)	99	527000	(497000, 560000)	0.89	(0.83, 0.95)	30.4
AUC _{0-last} ^b (pg·hr/mL)	100	595000	(561000, 631000)	99	527000	(497000, 560000)	0.89	(0.83, 0.95)	30.5
C _{max} ^c (pg/mL)	100	782	(732, 834)	99	666	(624, 711)	0.85	(0.79, 0.92)	33.7
T _{max} ^d (hr)	100	143.4	(23.5, 239.9)	99	143.7	(23.9, 335.3)			
T _{last} ^d (hr)	100	1438.8	(1436.6, 1510.2)	99	1438.7	(1437.0, 1494.1)			
Corrected for SHBG at predose ^h									
AUC _{0-2mon} ^b (pg·hr/mL)	100	598000	(567000, 630000)	98	523000	(496000, 552000)	0.88	(0.82, 0.93)	27.3
C _{max} ^c (pg/mL)	100	787	(744, 831)	98	660	(624, 698)	0.84	(0.79, 0.90)	28.3

Nexplanon® Implant, Current EVA Supplier: Nexplanon® subdermal implant (68 mg ENG), manufactured using EVA from the current supplier
 Nexplanon® Implant, New EVA Supplier: Nexplanon® subdermal implant (68 mg ENG), manufactured using EVA from a new supplier
^aCCV is calculated as $100 \cdot \sqrt{\exp(\text{MSE}) - 1}$ where MSE is the residual variance component from the ANOVA or ANCOVA model.
^bBack-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
^cMedian (Minimum, Maximum) reported for T_{max} and T_{last}.
^dANCOVA results with baseline SHBG values used as a covariate.
^eN = 98 for AUC_{0-2mon} and C_{max}, corrected for SHBG at predose, since 1 subject receiving the Nexplanon® Implant, New EVA Supplier had a pre-implant SHBG value > 200 nM which was set to missing.
^fGM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio
^gTwo subjects receiving the Nexplanon® Implant, Current EVA Supplier and 1 subject receiving the Nexplanon® Implant, New EVA Supplier were discontinued from the study prior to completion of PK sampling.
 Source: [P059MK8415: adam-dpp]

90% ДІ для AUC_{0-2mon} GMR для втручання В/втручання А попадає у попередньо визначені межі [0,80, 1,25]. У той час як нижня межа 90% ДІ для C_{max} (0,79, 0,92) була трохи за межами попередньо визначених меж біоеквівалентності (ВЕ) [0,80, 1,25]. Середні значення T_{max} і T_{last} були подібними між обома втручаннями. Подібно до C_{max}, нижні межі 90% ДІ для GMR Втручання В/Втручання А для C₂₄ і C₁₄₄ (тобто поблизу T_{max}) опускалися трохи нижче нижньої межі 0,80. Однак через 1 місяць після введення імплантату 90% ДІ GMR для C₆₇₂ (1 місяць) і C₁₄₄₀ (2 місяці) були в межах ВЕ. Ці додаткові аналітичні аналізи підтверджують, що невелика різниця в C_{max} для втручання В не була очевидною за межами ранніх часових точок після введення. Аналіз, що включає вимірювання SHBG перед дозуванням як коваріату в моделі, загалом узгоджувався з первинним аналізом без SHBG.

Результати вторинного аналізу, за винятком фармакокінетичних параметрів для учасників із зразками, зібраними поза визначеними протоколом інтервалами та відсутніми фармакокінетичними зразками, були порівняні з результатами первинного аналізу.

21. Результати безпеки

Безпека:
 Не було смертельних випадків, серйозних побічних ефектів (SAE), подій, що становлять клінічний інтерес (ECI), або

	<p>припинення учасника дослідником через АЕ, про які повідомлялося в дослідженні. Один (1) учасник вийшов з дослідження на 11-й день через численні побічні ефекти від легкого до середнього ступеня тяжкості.</p> <p>Повідомлені побічні ефекти були загалом збалансовані між 2 втручаннями. Загалом 160 (79,2%) учасників повідомили про побічні ефекти після введення імплантату, причому 82 (80,4%) учасники повідомили про побічні ефекти після втручання А та 78 (78,0%) учасників повідомили про побічні ефекти після введення втручання В. Побічні ефекти, пов'язані з наркотиками, повідомили 73 (71,6%) учасники після втручання А та 71 (71,0%) учасник після втручання В. Місце імплантації Побічні ефекти були найбільш поширеними побічними явищами, і в цілому вони були збалансовані між втручаннями. Найпоширенішими побічними ефектами в місці імплантації в дослідженні були біль у місці імплантації (54,9% втручання А, 39% втручання В), крововилив у місці імплантування (35,3% втручання А, 29,0% втручання В), синці на місці імплантування (19,6% втручання А, 26,0% втручання В), еритема місця імплантування (8,8% втручання А, 13,0% втручання В) і свербіж на місці імплантації (8,8% втручання А, 11,0% втручання В). Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з імплантацією, були порушення менструального циклу (9,4%) і метрорагія (5,4%).</p> <p>Більшість побічних явищ, про які повідомлялося в дослідженні, були легкого ступеня тяжкості та зникали після завершення дослідження. Не було відмічено жодних клінічно значущих зв'язків щодо змін клінічних лабораторних значень, життєво важливих ознак або параметрів безпеки ЕКГ як функції втручання</p>
22. Висновок (заключення)	<p>90% ДІ для AUC_{0-2гоп} GMR для ENG знаходиться в попередньо визначених межах [0,80, 1,25]. Нижня межа 90% ДІ для Стах GMR для ENG становила 0,79, що трохи нижче попередньо визначених меж [0,80, 1,25]; однак невелике зниження Стах не вважається клінічно значущим.</p> <p>Обидва імплантати Nexplanon® загалом добре переносилися здоровими жінками-учасницями цього дослідження, без видимої різниці в профілях безпеки між імплантатами Nexplanon®, виготовленими з використанням EVA від 2 постачальників.</p> <p>Профіль безпеки та фармакокінетика показують, що Nexplanon®, виготовлений з EVA від нового постачальника, подібний до Nexplanon®, виготовленого з EVA від поточного постачальника.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



С. М. (П. І. Б.)

В. Д.

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 № 26

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Централ Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакодинамічне/фармакокінетичне дослідження з однострижневим імплантатом (Org 32222), що містить 3-кетодезогестрел, у здорових жінок. Клінічний звіт за протоколом RM01
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/II
7. Період проведення клінічного випробування	з Грудня 1989 по Червень 1995
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 10 фактично: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Вивчити вплив 3-кетодезогестрелу, який вивільняється з імплантату EVA, покритого EVA, на функцію яєчників гіпофіза (17 β -естрадіол, прогестерон і контроль циклу).
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, неконтрольоване фармакодинамічно-фармакокінетичне клінічне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки з підтвердженою фертильністю (дитина та/або аборт) - Готові дати письмову інформовану згоду

	<ul style="list-style-type: none"> - Готові покладатися на метод однострижневої імплантації для контрацепції та регулярно піддаються ризику вагітності - Готові повертатися до клініки для регулярних запланованих візитів і бути доступною для подальшого спостереження - Наявність регулярних менструальних циклів тривалістю 24-35 днів - Вік 20-35 років на момент вступу - Зараз не вагітна і не годую груддю
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Однострижнева система, що містить 60 мг 3-кетодезогестрелу, імплантована субдермально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	Будь-яке використання ліків, окрім імплантату, було зазначено у формі подальшого спостереження.
16. Критерії оцінки ефективності	Відсутність випадків вагітності
17. Критерії оцінки безпеки	Дані безпеки були записані. Троє (3) суб'єктів припинили випробування через тривалу кровотечу та кров'янисті виділення.
18. Статистичні методи	Визначали середнє та SD, медіану, мінімальне та максимальне значення естрадіолу та прогестерону. Записували дані про характер кровотечі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік 20-35 років на момент прийняття
20. Результати ефективності	Не зафіксовано випадків вагітності
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти. У звіті про дослідження перераховуються суб'єкти зі скаргами та час оцінювання.
22. Висновок (заключення)	<p>Org 3236, що вивільняється з Implanon®, добре контролюється. Рівень у крові знижується поступово та забезпечує ефективну контрацепцію.</p> <p>Незважаючи на активність яєчників, про що свідчать змінні рівні естрадіолу у користувачів Implanon®, більшість циклів лікування не показали нормальної лютеїнової активності, а значення прогестерону були нижчими за овуляторні рівні.</p> <p>Основними побічними ефектами були нерегулярні кровотечі, але лише 3 із 16 суб'єктів припинили використання Implanon®</p>

через кровотечі/кров'янисті виділення протягом 4,5-річного періоду дослідження. Відразу після видалення Implanon® нормальна менструація відновилася у всіх користувачів, які мали тривалу аменорею або нерегулярні кровотечі/кров'янисті виділення.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Світлана В. С.
(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 № 27

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмБХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Клінічне випробування нового однострижневого контрацептивного імплантату Implanon® (Org 32222) Клінічний звіт за протоколом RM02
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з Січня 1991 по Грудень 1995
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 100 фактично: 200
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка контрацептивної ефективності, побічних ефектів, прийнятності та характеру кровотечі однострижневого імплантату Implanon у відкритому дослідженні
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите неконтрольоване клінічне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові жінки з підтвердженою фертильністю (дитина та/або аборт) - Готові дати письмову інформовану згоду - Готові покладатися на метод однострижневої імплантації для контрацепції та регулярно піддаються ризику вагітності

	<ul style="list-style-type: none"> - Готовність повертатися до клініки для регулярних запланованих візитів і бути доступною для подальшого спостереження - Наявність регулярних менструальних циклів тривалістю 24-35 днів - Вік 20-35 років на момент вступу - Зараз не вагітна і не годую груддю
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Однострижнева система, що містить 60 мг 3-кетодезогестрелу, імплантована субдермально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	Будь-яке використання ліків, окрім імплантату, було зазначено у формі подальшого спостереження.
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивна ефективність (контрацептивна ефективність, тривалість ефективності) Відсутність випадків вагітності
17. Критерії оцінки безпеки	Частота та причини видалення через проблеми з менструальним циклом, частота видалення з інших медичних причин, частота продовження та побічні ефекти, зокрема контроль циклу (схема кровотечі)
18. Статистичні методи	Аналіз таблиці життя був використаний для оцінки вагітності та інших показників переривання. Дані картки кровотечі були проаналізовані за процедурами, спочатку запропонованими Родрігесом, Фаундесом і Аткінсоном (див. звіт про клінічне дослідження).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік 20-35 років на момент прийняття
20. Результати ефективності	Див. висновки
21. Результати безпеки	Див. висновки
22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведено клінічне дослідження на 200 жінках, які отримували Implanon® протягом 644,6 жіночих років, показує, що Implanon® є високоефективним і прийнятним методом контрацепції шляхом імплантування для китайських жінок. 2. За період лікування вагітність не спостерігалася. 3. Сумарна частота продовження лікування Implanon® становила 92,5%, 87,0%, 77,8% і 73,7% на 1-му, 2-му, 3-му і 4-му році використання. 4. Основною причиною припинення лікування була сильна кровотеча/тривала кровотеча,

загальна частота припинення лікування за чотири роки становила 11,8%; аменорея та кров'янисті виділення не були основною причиною припинення використання Implanon®.

5. Видалення Implanon – проста процедура із середнім часом $2,9 \pm 3,0$ хв. Загалом у 87,1% суб'єктів менструальний цикл повернувся до нормального протягом 3 місяців після видалення Implanon®.

6. Утворення рубця після видалення змінювалося між центрами. Якщо повідомлялося про утворення шраму, вигляд шраму був м'яким. Середній розмір рубця становив $2,4 \pm 0,6$ мм.

7. Жодних значних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням Implanon®, протягом чотирирічного періоду дослідження не спостерігалось, за винятком 0,54% повідомлень про сильну кровотечу

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Світлана

(підпис)

(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 № 28

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне клінічне дослідження з однострижневим імплантатом EVA (Org 32222), що вивільняє 60 мкг 3-кетодезогестрелу/день, із Норплантом® Клінічний звіт RM04
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III, розширення клінічного звіту RM02
7. Період проведення клінічного випробування	з Травня 1991 по Квітень 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 25 додатково до осіб у RM02 фактично: 25
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження, описане в цьому протоколі, призначене для порівняння ефективності контрацепції (ефективності контрацепції, тривалості ефективності, частоти та причин видалення через проблеми з менструальним циклом, причини видалення з інших медичних причин, частоти продовження) і побічних ефектів, зокрема контролю циклу (характер кровотечі) під час використання однострижневого імплантату (Імпланон®) і під час використання Норпланта® здоровими жінками з фертильною здатністю.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові жінки з підтвердженою фертильністю (дитина та/або аборт) - Готові дати письмову інформовану згоду - Готові покладатися на метод однострижневої імплантації для контрацепції та регулярно піддаються ризику вагітності - Готові повертатися до клініки для регулярних запланованих візитів і бути доступною для подальшого спостереження - Наявність регулярних менструальних циклів тривалістю 24-35 днів - Вік 20-35 років на момент вступу - Зараз не вагітна і не годую груддю
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Однострижнева система, що містить 60 мг 3-кетодезогестрелу, імплантована субдермально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Імплантат Norplant® (36 мг левоноргестрелу).
15. Супутня терапія	Запис протягом усього дослідження в ХНН.
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивна ефективність (контрацептивна ефективність, тривалість ефективності)
17. Критерії оцінки безпеки	Частота та причини видалення через проблеми з менструальним циклом, частота видалення з інших медичних причин, частота продовження та побічні ефекти, зокрема контроль циклу (схема кровотечі)
18. Статистичні методи	Аналіз таблиці життя був використаний для оцінки вагітності та інших показників переривання. Дані картки кровотечі були проаналізовані за процедурами, спочатку запропонованими Родрігесом, Фаундесом і Аткінсоном (див. звіт про клінічне дослідження).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік 20-35 років на момент прийняття
20. Результати ефективності	Див. висновки
21. Результати безпеки	Див. висновки
22. Висновок (заклучення)	1. Це рандомізоване багатоцентрове дослідження Implanon® та Norplant® у 200 китайських жінок протягом чотирьох років свідчить про те, що і Implanon®, і Norplant® є високоефективними, безпечними та прийнятними методами контрацепції, що імплантується, для китайського населення. 2. Вагітності в обох групах не було.

3. Кумулятивні показники продовження становили 96,0%, 90,0%, 82,7%, 77,1% і 93,0%, 85,0%, 75,9% 75,6% для Імпланону та Норпланту на 1-й, 2-й, 3-й і 4-й роки. Ніякої істотної різниці між двома групами не спостерігалось.

4. Частота припинення лікування, пов'язана з проблемами кровотечі, для Імпланону та Норпланту становила 8,4% та 15,0% на 3-му та 4-му роках дослідження. Не було статистично значущої різниці між групами (P=0,17).

5. Імпланон як єдиний імплантований стрижень мав очевидні переваги завдяки легшому введенню та видаленню порівняно з Норплантом.

6. Протягом періоду дослідження в обох групах не спостерігалось серйозних побічних ефектів. У звітах про побічні ефекти було зареєстровано два випадки тривалої сильної кровотечі (один користувач Implanon і один Norplant).

7. Відсоток суб'єктів без скарг був подібним між двома групами, але у жінок у групі Implanon була трохи більша частка тих, хто скаржився на аменорею.

8. Обидва суб'єкти, які приймали Implanon® і Norplant®, продемонстрували незначну тенденцію до збільшення ваги протягом періоду дослідження.

9. Утворення рубців після видалення як Implanon®, так і Norplant® відрізнялося між центрами. Якщо повідомлялося про утворення шраму, вигляд шраму був м'яким. Середній розмір становив $2,7 \pm 0,4$ мм і $3,0 \pm 0,4$ мм для групи Implanon® і Norplant® відповідно.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Сергій Іванович Коробка
(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 № 29

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імпланон® НКСТ
2. Заявник	Органон Сентрал Іст ГмбХ
3. Виробник	Н.В. Органон
4. Проведені дослідження: так ні якщо ні, обґрунтувати	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Всесвітнє відкрите, непорівняльне, багатоцентрове дослідження GCP щодо контрацептивної ефективності, безпеки та прийнятності Імпланону у здорових жінок-добровольців Протокол дослідження: E-1729
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з Червня 2001 по Жовтня 2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Німеччина, Малайзія, Венесуела
9. Кількість досліджуваних	заплановано: ≥ 120 фактично: 210
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього випробування полягала в тому, щоб дослідити контрацептивну ефективність, безпеку та прийнятність Implanon® у здорових жінок-добровольців у різних країнах з метою отримання даних щодо окремих країн.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Принаймні 18, але не старше 40 років на момент скринінгу. • Добре фізичне та психічне здоров'я.

	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярні цикли із звичайною тривалістю від 24 до 35 днів. • Індекс маси тіла ≥ 18 і ≤ 29. • Готовність дати інформовану згоду в письмовій формі. 										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Імплант Імпланон, 68 мг етоногестрелу										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-										
15. Супутня терапія	За винятком анестетика, який використовувався під час введення та видалення імплантату, будь-який супутній прийом ліків мав бути записаний у формі ліків у формах звіту про захворювання (CRFs).										
16. Критерії оцінки ефективності	Контрацептивну ефективність слід було оцінювати за настанням вагітності протягом періоду лікування.										
17. Критерії оцінки безпеки	Інформацію про НЯ слід було отримати шляхом опитування або обстеження суб'єкта. Під час кожного візиту під час періоду лікування всі нові скарги та симптоми (тобто ті, що не існували до періоду лікування) повинні були бути записані у форму ПД										
18. Статистичні методи	Див. звіт про дослідження. Усі індивідуальні дані (включаючи відповідні похідні змінні) представлені за параметром(ами) у списках у Додатку G. Результати статистичного аналізу, описова зведена статистика та допоміжні списки/цифри представлені в Додатку F										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Жінки. Вік від 17 до 40 років</p> <table border="1"> <tr> <td>Раса</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європеоїдна</td> <td>73 (34,8)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна</td> <td>1 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна</td> <td>69 (32,9)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>67 (31,9)</td> </tr> </table>	Раса		Європеоїдна	73 (34,8)	Негроїдна	1 (0,5)	Монголоїдна	69 (32,9)	Інші	67 (31,9)
Раса											
Європеоїдна	73 (34,8)										
Негроїдна	1 (0,5)										
Монголоїдна	69 (32,9)										
Інші	67 (31,9)										
20. Результати ефективності	Під час випробування не було жодної вагітності під час лікування.										
21. Результати безпеки	Огляд побічних явищ наведено в таблиці 18. З 210 пацієнтів, які отримували лікування, 183 (87,1%) мали один або більше побічних ефектів, а 103 суб'єкти (49,0%) мали (S)ПЯ, які дослідник оцінив як можливо, вірогідно або точно пов'язані з Імпланон®. Одинадцять суб'єктів (5,2%) мали серйозні побічні явища, а 36 суб'єктів (17,1%) мали побічні явища серйозної інтенсивності.										