


Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Ескапел, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації (додавання нової лікарської форми) до лікарського засобу за повним досьє	
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні	Оскільки левоноргестрел є добре відомою речовиною, яка широко випробовувалась у ряді досліджень: на гризунах, собаках і мавпах, ця заявка на отримання реєстраційного посвідчення не включає результати жодних доклінічних досліджень, які проводились заявником. Всі частини фармакологічних і токсикологічних досліджень представлені у формі наукових оглядів або наукових публікацій.
2. Фармакологія:	дані відсутні	
1) первинна фармакодинаміка	дані відсутні	
2) вторинна фармакодинаміка	дані відсутні	
3) фармакологія безпеки	дані відсутні	
4) фармакодинамічні взаємодії	дані відсутні	
3. Фармакокінетика:	дані відсутні	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	дані відсутні	
2) всмоктування	дані відсутні	
3) розподіл	дані відсутні	
4) метаболізм	дані відсутні	
5) виведення	дані відсутні	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	дані відсутні	
7) інші фармакокінетичні дослідження	дані відсутні	
4. Токсикологія:	дані відсутні	
1) токсичність у разі одноразового введення	дані відсутні	
2) токсичність у разі повторних введень	дані відсутні	

3) генотоксичність: in vitro	дані відсутні
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	дані відсутні
4) канцерогенність:	дані відсутні
довгострокові дослідження	дані відсутні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	дані відсутні
додаткові дослідження	дані відсутні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	дані відсутні
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	дані відсутні
ембріотоксичність	дані відсутні
пренатальна і постнатальна токсичність	дані відсутні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	дані відсутні
6) місцева переносимість	дані відсутні
7) додаткові дослідження токсичності:	дані відсутні
антигенність (утворення антитіл)	дані відсутні
імунотоксичність	дані відсутні
дослідження механізмів дії	дані відсутні
лікарська залежність	дані відсутні
токсичність метаболітів	дані відсутні
токсичність домішок	дані відсутні
інше	дані відсутні
5. Висновки щодо доклінічних досліджень	Оскільки левоноргестрел є добре відомою речовиною, яка широко випробовувалась у ряді досліджень: на гризунах, собаках і мавпах, ця заявка на отримання реєстраційного посвідчення не включає результати жодних доклінічних досліджень, які проводились заявником. Всі частини фармакологічних і токсикологічних досліджень представлені у формі наукових оглядів або наукових публікацій.

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення) ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина	 (підпис) _____ Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні д-р І. Якубовіч (ПІБ)
--	---

Переклад складено вірно Боднарчук Ю.О.




Annex 29
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, section IV)

Non-Clinical Study Report

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any):	ESCAPELLE 1,5 mg, orodispersible tablet
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Changes that require a new registration (addition of a new medicinal form) to the medicinal product according to the complete dossier
2) conducted studies <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no	<p>As levonorgestrel is a well-known substance that has been widely tested in a number of studies: in rodents, dogs and monkeys, this marketing authorisation application does not include any non-clinical studies performed by the applicant.</p> <p>All parts of pharmacological and toxicological studies are available in form of scientific reviews or scientific publications.</p>
2. Pharmacology:	n.a.
1) primary pharmacodynamics	n.a.
2) secondary pharmacodynamics	n.a.
3) safety pharmacology	n.a.
4) pharmacodynamic interactions	n.a.
3. Pharmacokinetic properties:	n.a.
1) analytical procedures and reports on their validation	n.a.
2) absorption	n.a.
3) distribution	n.a.
4) metabolism	n.a.
5) excretion	n.a.
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	n.a.
7) other pharmacokinetic studies	n.a.
4. Toxicology:	n.a.

1) single dose toxicity	n.a.
2) repeated dose toxicity	n.a.
3) genotoxicity: in vitro	n.a.
in vitro (including additional toxicokinetics assessment)	n.a.
4) carcinogenicity:	n.a.
long-term studies	n.a.
short-term studies or mid-term studies	n.a.
additional studies	n.a.
5) reproductive and developmental toxicity:	n.a.
effect on fertility and early embryonic development	n.a.
embryotoxicity	n.a.
prenatal and postnatal toxicity	n.a.
studies in which the drug is administered to the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	n.a.
6) local tolerance	n.a.
7) additional toxicity studies:	n.a.
antigenicity (antibody production)	n.a.
immunotoxicity	n.a.
mechanistic study	n.a.
drug dependence	n.a.
toxicity of metabolites	n.a.
toxicity of impurities	n.a.
others	n.a.
5. Conclusions on non-clinical study	As levonorgestrel is a well-known substance that has been widely tested in a number of studies: in rodents, dogs and monkeys, this marketing authorisation application does not include any non-clinical studies performed by the applicant. All parts of pharmacological and toxicological studies are available in form of scientific reviews or scientific publications.

Applicant (Registration certificate Holder)
Gedeon Richter Plc. Hungary


 Head of Representative office Richter Gedeon Nrt. in Ukraine
 Jakubovics Istvan
 (Full name)

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

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕСКАПЕЛ, ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ, ПО 1,5 МГ
2. Заявник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні, якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації (додавання нової лікарської форми) до лікарського засобу за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне перехресне дослідження біодоступності препарату Левоноргестрел, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, порівняно з препаратом Ескапел®, таблетки по 1,5 мг, за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце Дослідження № GDO-P5-545 (Проект спонсора № EU-KKO-LNG-01-2018)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.10.2018 р. по 21.12.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 44
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою є оцінка біоеквівалентності двох різних форм препарату Левоноргестрел після одноразового прийому натщесерце. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості досліджуваного та референтного препаратів за участю здорових жінок-добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження з вивчення двох послідовностей однократного введення та двома періодами з маскуванням даних для співробітників лабораторії за участю 44 здорових жінок
12. Основні критерії включення	1. Надання підписаної та датованої інформованої згоди пацієнта 2. Заява про готовність дотримуватися всіх процедур


	<p>дослідження і про готовність до його проведення протягом всього періоду дослідження</p> <p>3. Здорові жінки-добровольці</p> <p>4. Жінка-доброволець, що відповідає одному з таких критеріїв: а) Учасниця була репродуктивного віку та погоджувалась використовувати один з прийнятих методів контрацепції щонайменше за 28 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату та протягом щонайменше 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Одним із прийнятних методів контрацепції є:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утримання від гетеросексуальних стосунків • Внутрішньоматкові протизаплідні засоби (ВПЗ) (без гормонів) • Чоловічий презерватив зі сперміцидом або чоловічий презерватив з вагінальним сперміцидом (гель, піна або свічки) • Вазектомія партнера-чоловіка не менш ніж за 6 місяців до прийому першої дози досліджуваного препарату
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Левоноргестрел, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, перорально, одноразова доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ескапел® (Левоноргестрел, таблетки по 1,5 мг)
15. Супутня терапія	Під час цього дослідження три пацієнти (7%) отримували супутній лікарський засіб.
16. Критерії оцінки ефективності	Дизайн дослідження не передбачав оцінку ефективності.
17. Критерії оцінки безпеки	Інформація про НЯ збиралася під час дослідження та продовжувала збиратися після його завершення. Усі НЯ були закодовані та класифікувалися згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA (версії 21.0 [база даних Medrio]). Всі НЯ, що виникають після початку лікування, вказуються у цьому звіті як небажані явища, що виникають в ході лікування.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз Левоноргестрелу базуватиметься на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів: геометричні середньоквадратичні середні значення співвідношення з відповідним 90%-ним довірчим інтервалом, розрахованим з експоненціальної залежності між досліджуваним та референтним препаратами для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-72} , мають бути в діапазоні визнання біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольцями були жінки. Середній вік становив 36 років. Раса: європеїдна (40), монголоїдна (1) та негроїдна або афроамериканці (3). Середній ІМТ становив 24,6


20. Результати ефективності	Дизайн дослідження не передбачав оцінку ефективності.
21. Результати безпеки	<p>В рамках цього дослідження досліджуваний та референтний препарати для здорових добровольців були безпечними та добре переносилися.</p> <p>В ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або СНЯ. Крім того, жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні за рішенням Дослідника через небажані явища, що виникають в ході лікування (з міркувань безпеки)</p> <p>Частота небажаних явищ, що виникають в ході лікування, була дещо нижчою у пацієнтів, які приймали досліджуваний препарат, ніж у пацієнтів, що приймали референтний препарат (31% та 44%).</p> <p>Про небажані явища, що виникають в ході лікування препаратом, повідомлялось із однаковою частотою у групах пацієнтів, які приймали як досліджуваний, так і референтний препарат (29% та 35%).</p> <p>Небажані явища, що виникають в ході лікування, які спостерігалися під час дослідження, були легкого (31/42; 74%) та помірного (11/42; 26%) ступеня тяжкості. Під час дослідження у жодного пацієнта тяжкі небажані явища, що виникають в ході лікування, не спостерігались.</p> <p>42 небажаних явища, що виникають в ході лікування, спостерігались у 24 з 44 пацієнтів (55%), які брали участь у цьому дослідженні. З цих небажаних явищ, що виникають в ході лікування, 16 спостерігались після прийому досліджуваного препарату, а 26 - після прийому референтного препарату. Більшість небажаних явищ, що виникають в ході лікування, які спостерігалися під час дослідження, були пов'язані із лікуванням (33/42; 79%). Небажані явища, що виникають в ході лікування, які найчастіше спостерігалися під час цього дослідження, включали головний біль, який відмічався у 3 пацієнтів (7%) після прийому досліджуваного препарату і у 5 пацієнтів (12%) після прийому референтного препарату. Інші небажані явища, що виникають в ході лікування, які спостерігалися менш часто, включали нерегулярний менструальний цикл (7% для досліджуваного препарату та 5% для референтного препарату), дисменорею (5% тільки для досліджуваного препарату), нудоту, біль у місці введення катетера та дратівливість (5% тільки для референтного препарату), а також метрорагію, біль у животі та запаморочення під час процедури (2% на кожен курс лікування). Про інші небажані явища, що виникають в ході лікування, повідомлялось не більше, ніж у 1 пацієнта (2%) на курс лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	Результати ФК свідчать про те, що геометричні

середньоквадратичні середні значення співвідношення C_{max} та AUC_{0-72} левоноргестрелу становили 98,32% та 97,42%. Для всіх параметрів відповідні 90% ДІ були включені в діапазоні від 80,00% до 125,00%.
Результати цього дослідження свідчать про те, що критерії біоеквівалентності були дотримані, якщо досліджуваний та референтний препарати застосовувалися натщесерце.

Заявник (Власник
реєстраційного
посвідчення)

ВАТ «Геден Ріхтер»,
Угорщина


(підпис)
Глава Представництва «Ріхтер Геден Нрт.»
в Україні д-р І. Якубович



Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted for
State Registration (Re-Registration), as well
as the Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the Registration
Documents during the Validity Period of
Registration Certificate (paragraph 4, section
IV)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	ESCAPELLE 1.5 mg, ORODISPERSIBLE TABLET
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	Gedeon Richter Plc., Hungary
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Changes that require a new registration (addition of a new medicinal form) to the medicinal product according to the complete dossier
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Levonorgestrel 1.5 mg Orodispersible Tablet Versus Escapelle® 1.5 mg Tablet in Healthy Female Volunteers / Fasting Study No. GDO-P5-545 (Sponsor Project No EU-KKO-LNG-01-2018)
6. Phase of the clinical trial	Phase I (Bioequivalence)
7. Time frame of the clinical trial	From 16.10.2018. to 21.12.2018.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of subjects	planned: 44 actual: 44
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to determine the bioequivalence of two different formulations of levonorgestrel after a single oral dose administration under fasting conditions. The secondary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of the Test and Reference formulations in healthy female volunteers.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover design in 44 healthy female subjects.
12. Key inclusion criteria	1. Provision of signed and dated ICF 2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study 3. Healthy female adult volunteer 4. A female volunteer meeting one of the following criteria: a) Participant was of childbearing potential and agreed to use one of the accepted contraceptive regimens from at least 28 days prior to the first study drug administration through to at

	<p>least 30 days after the last dose of the study drug. An acceptable method of contraception included one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstinence from heterosexual intercourse • Intrauterine device (IUD) (without hormones) • Male condom with spermicide or male condom with a vaginal spermicide (gel, foam, or suppository) • Male partner vasectomized at least 6 months prior to the first study drug administration
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Levonorgestrel 1.5 mg orodispersible tablet per os, single dose
14. Comparator, method of administration, strength	Escapelle® (levonorgestrel 1.5 mg tablet)
15. Concomitant therapy	Three subjects (7%) received concomitant medication during this study.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was not a part of the study design.
17. Safety evaluation criteria	Information on AEs was collected during the study and continued through the completion of the study. All AEs were coded and classified according to MedDRA dictionary (version 21.0 [Medrio database]). All AEs occurring after the initiation of the treatment are referred to as TEAEs in this report.
18. Statistical methods	Statistical inference of levonorgestrel will be based on a bioequivalence approach using the following standards: The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and the Reference for the ln-transformed parameters C _{max} and AUC ₀₋₇₂ should all be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	Volunteers were females. Mean age was 36 years. Race: white (40), asian (1) and black or african american (3). Mean BMI was 24.6
20. Efficacy outcomes	Efficacy was not a part of the study design.
21. Safety outcomes	<p>Administration of the Test and Reference products to healthy subjects in this study was safe and well tolerated.</p> <p>No deaths or SAEs occurred in the study. Also, no subject was withdrawn by the Investigator due to a TEAE (safety reasons)• The incidence of TEAEs was slightly lower for subjects dosed with the Test than for the ones dosed with the Reference (31% and 44%, respectively). Drug-related TEAEs were reported with a similar incidence for subjects dosed with the Test and the Reference (29% and 35%, respectively). The TEAEs experienced during the study were deemed mild (31/42; 74%) and moderate (11/42; 26%) in intensity. None of the subjects experienced a severe TEAE during the study.</p> <p>A total of 42 TEAEs were experienced by 24 of the 44 subjects (55%) who participated in this study. Of these TEAEs, 16 occurred after administration of the Test and 26 occurred after administration of the Reference. Most of the TEAEs experienced during the study were considered drug-related (33/42; 79%). The TEAE experienced most commonly in this study was headache, reported by 3 subjects (7%) after administration of the Test and 5 subjects (12%) after administration of the Reference. Other TEAEs experienced less frequently included menstruation irregular (7% for the Test and 5% for the Reference), dysmenorrhoea (5% for the Test only), nausea, catheter site pain and</p>

	irritability (5% for the Reference only, each), and metrorrhagia, abdominal pain and procedural dizziness (2% per treatment, each). The remaining TEAEs were experienced by no more than 1 subject (2%) per treatment.
22. Conclusion (summary)	The PK results demonstrate that the geometric LSmeans ratios of Cmax and AUC0-72 of levonorgestrel were 98.32% and 97.42%, respectively. For all parameters, the corresponding 90% CIs were included within the range of 80.00% to 125.00%. The results of this study indicate that bioequivalence criteria were met when the Test formulation and the Reference product were administered under fasted conditions.

Applicant (Registration certificate Holder)
Gedeon Richter Plc. Hungary



(signature)
Head of Representative office Richter Gedeon Nrt. in Ukraine
Jakubovics Istvan
(Full name)