

Annex 30 to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	PolaRing (Etonogestrel + Ethinylestradiol) vaginal delivery system 0.120 mg/ 0.015 mg/ 24 h
2. Applicant	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
3. Manufacturer	Laboratorios Leon Farma S.A., Spain
4. Trials conducted:	x yes ☐ No If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic drug. Vaginal delivery system
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	SINGLE DOSE, TWO-STAGE, CROSSOVER COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF ETHINYLESTRADIOL/ETONOGESTREL VAGINAL RING (DELIVERING 0.015 mg/0.12 mg PER DAY) WORN FOR 28 DAYS IN HEALTHY FEMALE VOLUNTEERS CEO-P9-825
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence)
7. Period of the clinical trial	2015/05/29 to 2015/09/03
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	40 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of this study is to evaluate and compare the bioavailability and therefore to assess the bioequivalence of two different formulations of ethinylestradiol/etonogestrel vaginal delivery system after a single dose administration. The secondary objectives of the study are: • To evaluate the user friendliness of the vaginal delivery system (based on the questionnaire presented in appendix 1)

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

	To assess the tolerance of the vaginal rings
11. Design of the clinical trial	Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, 2-stage crossover design.
12. Main inclusion criteria	Female volunteers, non- or ex-smokers, of at least 18 years of age but not older than 45 years with a body mass index (BMI) greater than or equal to 18.50 and below 30.00 kg/m ² will be selected according to the inclusion and exclusion criteria. They will be healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs, breast and gynecological examinations), Pap smear (if not performed at Algorithme Pharma in the past 12 months) and laboratory tests (general biochemistry, hematology, urinalysis), including negative Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative urine drug screening of alcohol, cotinine and drugs of abuse. A 12-lead Electrocardiogram (ECG) will be performed and must be without clinically significant abnormality. A beta Human Chorionic Gonadotropin (HCG) qualitative serum pregnancy test must be negative.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	PolaRing (Etonogestrel + Ethinylestradiol) vaginal delivery system 0.120 mg/ 0.015 mg/ 24 h
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Nuvaring® (Ethinylestradiol/Etonogestrel) Vaginal ring that delivers 0.015 mg/0.120 mg per day
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	NA
17. Safety evaluation criteria	Safety will be evaluated through the assessment of adverse events (AE), laboratory tests, vaginal examination and vital signs.
18. Statistical methods	Statistical analysis of T_{max} will be based on a non-parametric approach. Statistical analysis of all other pharmacokinetic parameters will be based on a parametric ANOVA model. A two-stage methodology with a Pocock correction for the alpha level will be used. A first group of subjects will be dosed. Bioequivalence after the first stage will be evaluated using an alpha level of 0.0294. If bioequivalence is met, the study will be stopped. If bioequivalence is not met, the number of subjects to be included in a second stage will be evaluated based on the stage 1 intra-subject variability, a Test/Reference ratio of 0.90, and an alpha level of 0.0294.

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

	Using the Cochran-Armitage Test for Trend, irritation scores and results from the product questionnaire will be compared between the Test and Reference products in order to determine similarity between the two products. Descriptive statistics will be provided for the irritation scores and the results from the product questionnaire.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Female volunteers, non- or ex-smokers, of at least 18 years of age but not older than 45 years with a body mass index (BMI) greater than or equal to 18.50 and below 30.00 kg/m ²
20. Efficacy results	Clinical experience with the use of ethynilestradiol/etonogestrel is very broad. Numerous clinical studies on thousands of adult women who were in need of birth control demonstrated that Ethynilestradiol/etonogestrel combined contraceptive vaginal ring demonstrates good results with respect to contraceptive efficacy, cycle control, tolerability, and acceptability.
21. Safety results	A total of 40 subjects were included in this study and, after randomization, 35 subjects (88%) received the Test (Ethinylestradiol/Etonogestrel) and all subjects received the Reference (Nuvaring®). The vaginal delivery system was user-friendly and well tolerated. Most subjects strongly agreed that they felt comfortable using the ring and that it did not interfere with their daily activities. Most subjects showed no signs of vaginal mucosa irritation after ring removal. Only 2 subjects (6%) that were administered only the Test showed mild vaginal mucosa irritation. No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. One subject (3%) was withdrawn from the study by the investigator for safety reasons: subject 003 was discontinued before dosinf of period 2 due to anaemia of mild severity judged not related to the administration of Nuvaring®. Thirty subjects (75%) reported a total of 166 AEs over the course of the study. Of these events, 77 occurred after administration of the Test and the other 89 after administration of the Reference. The incidence of AEs was similar for the subjects dosed with the Test (57%) and the Reference (63%). The incidence of drug-related AEs was also similar between the groups (Test: 54%, Reference: 53%).

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

	The AEs experienced during the study were deemed mild (138/166, 83%), moderate (27/166, 16%) and severe (1/166, 1%) in intensity. Following the administration of the Test in period 2, subject 037 experienced a severe AE dysmenorrhea that was judged drug-related by the investigator. The AE was not resolved at the end of the study but was judged not clinically significant. The AEs most commonly experienced during the study were vessel puncture site bruise (Test: 14%, Reference: 15%), nausea (Test: 11%, Reference: 15%), headache (Test: 14%, Reference: 10%), abdominal pain (Test: 6%, Reference: 15%), menstruation delayed (Test: 11%, Reference: 8%), dizziness (Test: 9%, Reference: 10%), and fatigue (Test: 9%, Reference: 10%). Generally, the subjects showed laboratory values within normal range in both treatment groups. Two subjects (5%) in this study showed abnormal laboratory values that were considered clinically significant by the investigator and included decreased hematocrit, hemoglobin and MCV values which were reported as the AE anemia as well as traces of blood and leukocytes in urine which were reported as the AE urinary tract infection. These AEs were all mild in severity and were resolved by the end of the study. Generally, the vaginal examination findings to assess the irritation of the vaginal mucosa were considered normal or the changes observed were considered not clinically significant. All physical examinations and vital signs were judged normal or not clinically significant.
22. Conclusion	The results presented herein for the first stage show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. For ethinylestradiol and etonogestrel, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 94.12% confidence interval for the Cmax after day 1, AUC0-504 and AUC0-T were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. Therefore, the Test formulation (Ethinylestradiol/Etonogestrel Vaginal delivery system that delivers 0.015 mg/0.12 mg per day for 28 days, Laboratorios Leon Farma S.A., Spain) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Nuvaring® [Ethinylestradiol/Etonogestrel] Vaginal Ring that delivers 0.015 mg/0.12 mg per day for 28 days, Organon

МЕДИКАМЕНТЫ РЕЕСТРАЦИИ
 ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
 БОВКОТРУБ Л.В.

Ltd.) following a single dose (vaginal ring worn for 28 days) administration under fasting conditions. As bioequivalence was demonstrated in the first stage, the study was stopped without dosing an additional group of subjects. Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study even though a high incidence of adverse events possibly related to the study drugs was observed during the study. The vaginal rings were well tolerated and considered user-friendly by study participants. Similarity of the Test and Reference was confirmed since the two-sided p-value of the exact Cochran-Armitage Test for Trend comparing vaginal irritation scores and results from the product questionnaire were all above the 5% significance level.

МЕТОДИЧЕЗ РЕЕСТРАЦІЇ

ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"

ВОВКОТРУБ Л.В.

(signature)

(full name)

представник
заклада
фармацевтичних заводів
и Польфарма С.А. Полонна

43

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)	ПолаРінг (етоногестрел+ етинілестрадіол) система доставки вагінальна 0,120 мг + 0,015 мг/24 години
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща
3. Виробник	Лабораторіос Леон Фарма С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ <u>Х</u> <u>так</u> ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб. Вагінальна система доставки
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове, двоетапне, перехресне порівняльне дослідження біодоступності вагінального кільця етинілестрадіолу/етоногестрелу (0,015 мг/0,12 мг на добу), яке застосовували протягом 28 днів у здорових жінок-добровольців СЕО-Р9-825
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності, Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	29.05.2015 до 03.09.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	40 суб'єктів дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність та, відповідно оцінити біоеквівалентність двох різних складів лікарського засобу, що містить етоногестрел (ЕНГ) та етинілестрадіол (ЕЕ), вагінальне кільце після введення одноразової дози. Вторинною метою дослідження є: Оцінити зручність використання вагінальних кілець (на основі опитування та анкети, представленої в

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

	Додатку 1). Оцінити переносимість вагінальних кілець.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентровий, рандомізований перехресний дизайн з однократним введенням дози, з «засліпленням» аналітичного етапу, що включає два періоди та дві послідовності.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти дослідження - здорові добровольці, жінки дітородного віку, які ніколи не палили або палили в минулому. Суб'єкти дослідження мають бути у віці від 18 до 45 років; переважно мати індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² та відповідати критеріям включення/виключення. Усі здорові добровольці були визнані придатними для участі в цьому дослідженні за даними ретельної перевірки історії хвороб, повного фізикального обстеження (включаючи життєво важливі показники, обстеження молочних залоз та гінекологічне обстеження), ПАП-тест (мазок Папаніколау) (якщо тест не проводився в лабораторії «Algorithme Pharma» протягом останніх 12 місяців) та лабораторних тестів (загальна біохімія, гематологія, аналіз сечі), в тому числі негативні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатит В і гепатит С, а також негативний тест на алкоголь, котинін та виявлення наркотичних засобів у сечі. Аналіз ЕКГ у 12 відведеннях не виявив жодних відхилень від норми. Результати якісного сироваткового тесту на вагітність на бета-ХГЛ має бути негативним.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ПолаРінг (етоногестрел+ етинілестрадіол) система доставки вагінальна 0,120 мг + 0,015 мг/24 години
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НоваРінг® (Nuvaring®) (етоногестрел/етинілестрадіол) 0,120 мг/0,015 мг, вагінальне кільце.
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Н/З
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки проведено на основі аналізу побічних явищ (ПЯ), результатів лабораторних обстежень, вагінального обстеження а також аналізу основних фізикальних (вітальних) показників.
18. Статистичні методи	Тmax ґрунтувався на непараметричному аналізі. Статистичний аналіз всіх інших фармакокінетичних параметрів ґрунтувався на параметричній моделі ANOVA.

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.



	Використовували двохетапний дизайн дослідження з критерієм дострокового припинення дослідження Покока для рівня значущості (α). Дослідження буде проведено для початкової групи суб'єктів дослідження, та їх дані будуть аналізуватися. Біоеквівалентність після першого етапу оцінюватиметься за рівня значущості (α) - 0,0294. Якщо біоеквівалентність буде доведена, дослідження припиняється. Якщо біоеквівалентність не буде доведена, додаткову групу суб'єктів дослідження, включених до другого етапу, оцінюватимуть на основі варіабельності між суб'єктами етапу 1, співвідношення досліджуваній лз/референтний лз - 0,90 та рівня значущості (α) - 0,0294. Тенденції відмінностей між групами лікування досліджуваного та референтного лікарських засобів щодо оцінки переносимості (оцінка вагінального подразнення та результати опитувальника) дослідниками та пацієнтами аналізувалась за допомогою тесту Кохрана-Армітажу (Cochran Armitage test). Описові статистичні дані надаватимуться для показників переносимості (оцінка вагінального подразнення та результати опитувальника) щодо досліджуваного та референтного лікарських засобів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці, жінки дітородного віку, які ніколи не палили або палили в минулому, у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Клінічний досвід застосування етинілестрадіолу/етонוגестрелу дуже великий. Численні клінічні дослідження на тисячах дорослих жінок, які потребували контрацепції, показали, що комбіноване вагінальне кільце етинілестрадіол/етонוגестрел демонструє хороші результати щодо контрацептивної ефективності, контролю циклу, переносимості та прийнятності.
21. Результати безпеки	Загалом у це дослідження було включено 40 суб'єктів дослідження, і після рандомізації 35 суб'єктів дослідження (88%) отримали досліджуваний лікарський засіб (етинілестрадіол/етонוגестрел), і всі суб'єкти дослідження отримали референтний лікарський засіб

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

(НоваРинг® (Nuvaring®)).

Вагінальне кільце було зручним у застосуванні та добре переносилося. Більшість суб'єктів дослідження повністю погодилися з тим, що вони відчували себе комфортно при застосуванні кільця, і що воно не заважало їхнім повсякденним заняттям. У більшості суб'єктів дослідження відміна застосування кільця не супроводжувалося подразненням слизової оболонки піхви. Тільки у 2 суб'єктів дослідження (6%), які застосовували лише досліджуваній лікарський засіб, спостерігалось легке подразнення слизової оболонки піхви.

В ході дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ (ПЯ) та летальних випадків у учасників цього дослідження. Один суб'єкт дослідження (3%) був виведений із дослідження з міркувань безпеки: суб'єкт дослідження 003 припинив участь у дослідженні перед введенням препарату у 2 періоду через анемію легкого ступеня тяжкості, що, за оцінками, не була пов'язана із застосуванням лікарського засобу НоваРинг® (Nuvaring®).

Тридцять суб'єктів дослідження (75%) повідомили про 166 побічних явищ (ПЯ) протягом дослідження. З цих ПЯ 77 відбулися після введення досліджуваного лікарського засобу, а інші 89 – після введення референтного лікарського засобу.

Частота ПЯ у суб'єктів дослідження, після введення досліджуваного лікарського засобу (57%) була подібною до частоти ПЯ у суб'єктів дослідження, після введення референтного лікарського засобу (63%).

Частота виникнення ПЯ, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, також була однаковою в групах (досліджуваного лікарського засобу: 54%, референтного лікарського засобу: 53%).

Більшість побічних явищ за інтенсивністю були від легких (138/166, 83%) до помірно виражених (27/166, 16%), тяжкі (1/166, 1%). На другому етапі дослідження у суб'єкта дослідження 037 виникла тяжка дисменорея, оцінена дослідником – лікарем, як можливо, пов'язана із застосуванням ЛЗ. Побічне явище не зникло наприкінці дослідження, але його було визнано

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

	незначним з клінічної точки зору. Побічними явищами, що найчастіше виникали під час дослідження, були утворення гематоми (синця) (досліджуваний ЛЗ: 14%, референтний ЛЗ: 15%), нудота (досліджуваний ЛЗ: 11%, референтний ЛЗ: 15%), головний біль (досліджуваний ЛЗ: 14%, референтний ЛЗ: 10%) , біль у животі (досліджуваний ЛЗ: 6%, референтний ЛЗ: 15%), затримка менструації (досліджуваний ЛЗ: 11%, референтний ЛЗ: 8%), запаморочення (досліджуваний ЛЗ: 9%, референтний ЛЗ: 10%) та втома (досліджуваний ЛЗ: 9%, референтний ЛЗ: 10%). Загалом, лабораторні показники суб'єктів дослідження в обох групах лікування знаходились у межах норми. У двох суб'єктів дослідження (5%) в цьому дослідженні були виявлені клінічно значущі аномальні лабораторні значення при лабораторних дослідженнях, що включали зниження показників гематокриту, гемоглобіну та середнього корпускулярного об'єму еритроцитів (MCV), що були зареєстровані як побічне явище - анемія, а також наявність крові та підвищений рівень лейкоцитів в сечі, що були зареєстровані як побічне явище - інфекція сечовивідної системи. Усі ці побічні явища були легкого ступеня тяжкості та у більшості пацієнтів вони повністю зникли до кінця дослідження. Як правило, результати вагінального обстеження щодо оцінки подразнення слизової оболонки піхви вважалися нормальними або спостережувані зміни не вважалися клінічно значущими. Всі фізичні обстеження та життєво важливі показники були визнані нормальними або такими, що не вважалися клінічно значущими.
22. Висновок (заключення)	За результатами першого етапу дослідження, оцінка біоеквівалентності між досліджуваним і референтним складами лікарських засобів відбулася із дотриманням критеріїв оцінки біоеквівалентності. Співвідношення геометричних середніх LS з відповідним 94,12% довірчим інтервалом (ДІ), розраховане за експоненцією між досліджуваним та референтним лікарськими засобами для Ін-перетворених параметрів C_{max} після 1-го дня, AUC_{0-504} і

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

AUC_{0-т} знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

На підставі вищезазначених результатів було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб ПолаРінг (етоногестрел+етинілестрадіол) система доставки вагінальна 0,120 мг + 0,015 мг/24 години, протягом 28 днів, виробництва Лабораторіос Леон Фарма С.А. (Laboratorios Leon Farma S.A.), Іспанія) біоеквівалентний референтному лікарському засобу (вагінальне кільце НоваРінг® (Nuvaring®), яке містить етоногестрел (ЕНГ) та етинілестрадіол (ЕЕ)) 0,12 мг/0,015 мг на день, протягом 28 днів, виробництва Органон Лтд. (Organon Ltd. після введення одноразової дози (кільце має залишитися у піхві постійно протягом 28 днів).

Оскільки біоеквівалентність була доведена на першому етапі, дослідження було припинено, без введення дози додатковій групі суб'єктів дослідження.

Загалом досліджувані лікарські засоби були безпечними та добре переносилися суб'єктами дослідження, навіть незважаючи на те, що під час дослідження спостерігалася висока частота ПЯ, можливо пов'язаних із лікарськими засобами. Суб'єкти дослідження добре переносили вагінальні кільця та відмічали їх зручність застосування. Було доведено клінічну подібність досліджуваного та референтного лікарських засобів за допомогою тесту Кохрана-Армітажу (Cochran Armitage test) щодо оцінки переносимості (оцінка вагінального подразнення та результати опитувальника), оскільки двостороннє значення було вище 5% рівня значущості.

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ

ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"

ВОВКОТРУБ Л.В.

(підпис)

(П. І. Б.)

703

Annex 29 to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Preclinical study report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	PolaRing (Etonogestrel + Ethinylestradiol) vaginal delivery system 0.120 mg/ 0.015 mg/ 24 h
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic drug. Vaginal delivery system
2) Trials conducted ☐ yes ☒ no	
PolaRing is a generic version of the original product: Nuvaring® (Ethinylestradiol/Etonogestrel) Vaginal ring that delivers 0.015 mg/0.120 mg per day N.V. Organon No 64.570) so no non-clinical studies have been conducted for this product.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	NA
2) absorption	NA
3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) excretion	NA
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	NA
2) Repeated dose toxicity	NA

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
 ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
 БОВКОТРУБ Л.В.

3) Genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) Carcinogenicity:	NA
long-term studies	NA
short-term studies or mid-term studies	NA
additional studies	NA
5) Reproductive and developmental toxicity:	NA
effects on fertility and early embryonic development	NA
embryotoxicity	NA
prenatal and postnatal toxicity	NA
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	NA
6) local tolerance	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (antibody response)	NA
immunotoxicity	NA
study of the mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
toxicity of metabolites	NA
toxicity of impurities	NA
other	NA
5. Conclusions on non-clinical study	NA

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ

ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"

ВОВКОТРУБ Л.В.

(signature)

(full name)

представник заявника
Фармацевтичний завод
"Польфарма" в с.А. Пеньківка

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):	ПолаРінг (етоногестрел+ етинілестрадіол) система доставки вагінальна 0,120 мг + 0,015 мг/24 години
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб. Вагінальна система доставки.
2) проведені дослідження	так X ні
ПолаРінг є біоеквівалентним до оригінального продукту: Новаринг® (етинілестрадіол/етоногестрел) вагінальне кільце, що доставляє 0,015 мг/0,120 мг на добу виробництва Органон N.V. № 64.570), тому доклінічні дослідження для цього лікарського засобу не проводились.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується.
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується.
3) фармакологія безпеки	Не застосовується.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується.
2) всмоктування	Не застосовується.
3) розподіл	Не застосовується.
4) метаболізм	Не застосовується.
5) виведення	Не застосовується.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується.

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується.
2) токсичність у разі повторних введеннь	Не застосовується.
3) Генотоксичність: in vitro	Не застосовується.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується.
4) Канцерогенність:	Не застосовується.
довгострокові дослідження	Не застосовується.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується.
додаткові дослідження	Не застосовується.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується.
ембріотоксичність	Не застосовується.
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовується.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується.-
6) місцева переносимість	Не застосовується.
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується.
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується.
імунотоксичність	Не застосовується.
дослідження механізмів дії	Не застосовується.
лікарська залежність	Не застосовується.
токсичність метаболітів	Не застосовується.
токсичність домішок	Не застосовується.

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ
ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"
ВОВКОТРУБ Л.В.

інше	Не застосовується.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовується.



(підпис)

МЕНЕДЖЕР З РЕЄСТРАЦІЇ

ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"

ВОВКОТРУБ Л.В.



(ПІБ)