Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	UTROGESTAN® 300 mg capsule
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
2) Trials conducted	■ yes □ no If not, substantiate
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	The pharmacodynamic effects of progesterone are well recognized and extensively documented in the literature. The available human data are considered to be of prime relevant, with support coming from bibliographic nonclinical data. In view of the well-established use of progesterone for the proposed indications, there is no requirement for supportive nonclinical primary pharmacodynamic data.
2) secondary pharmacodynamics	Not applicable.
3) safety pharmacology	The extensive clinical safety experience with progesterone has established its overall safety pharmacology profile without the need for any specific nonclinical safety pharmacology testing. In view of the well-established use of progesterone for the proposed indications, there is no requirement for supportive nonclinical pharmacology investigations.
4) pharmacodynamic interactions	Given the well-established clinical profile of progesterone, specific nonclinical pharmacodynamic drug interaction investigations are not required.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	In view of the fact the progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
2) absorption	In view of the fact the progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
3) distribution	In view of the fact the progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
4) metabolism	In view of the fact the progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
5) excretion	In view of the fact the progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	In view of the well-established clinical use of progesterone non-clinical pharmacokinetic drug interactions investigations are not necessary.
7) other pharmacokinetic studies	In view of the fact that progesterone is a natural hormone and a well-established drug substance, a standard non-clinical pharmacokinetics database is not necessary.
4. Toxicology:	

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

1) Single dose toxicity	Progesterone demonstrated a very low order of acute toxicity. The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
2) Repeated dose toxicity	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
3) Genotoxicity: in vitro	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
short-term studies or mid-term studies	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
additional studies	Not applicable.
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
embryotoxicity	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
prenatal and postnatal toxicity	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	The progesterone dose from the drug product is within normal endogenous levels. This together with the fact that progesterone is a natural hormone dictates that a standard toxicology package for this well-established drug substance is not necessary.
6) local tolerance	The product Utrogestan capsules was given to adult albino New Zealand rabbits by intravaginal administration repeated daily for 4 consecutive weeks. One group of 6 females was used, each animal receiving 1/3 of Utrogestan capsule (33 mg of drug substance equivalent to approx. 10 mg/kg) once daily.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАПЛЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	One group of 6 females received, for comparison, placebo capsules according to the same schedule and one group of 6 females served as absolute controls. Under the experimental conditions no general or local sign interpretable as an adverse effect of Utrogestan capsules was found.
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	Not applicable.
immunotoxicity	Not applicable.
study of the mechanisms of action	The formulation contains the very well-established female sex hormone, progesterone (micronised), in a conventional vaginal soft gelatin capsule. Progesterone is an endogenous naturally occurring hormone with a well-documented safety and efficacy profile.
drug dependence	Not applicable.
toxicity of metabolites	Drug substance degradation products are thought to have a profile that is similar to that of progesterone.
toxicity of impurities	Not applicable.
other	Not applicable.
5. Conclusions on non-clinical study	Progesterone is a very well-established hormone drug substance that has been used clinically in the proposed indications for decades worldwide. The drug product profile is well documented both clinically and nonclinically. Nonclinical studies were originally conducted by the Applicant when the progesterone formulations were first established (between the 30 and 50 years ago). Since then a considerable body of published information, both clinical and nonclinical has become available and the results of the original nonclinical studies are now of limited value in comparison to the wealth of more recent published clinical and nonclinical data.

Applicant (Marketing Authorization Holder) Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regulatory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 10:34:06 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
2) проведені дослідження	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Фармакодинамічні ефекти прогестерону добре відомі і широко задокументовані в літературних джерелах. Наявні дані щодо медичного застосування людині вважаються найбільш значущими, що підтверджується бібліографічними доклінічними даними. З огляду на добре відоме застосування прогестерону за запропонованими показаннями, немає необхідності у допоміжних доклінічних даних щодо первинної фармакодинаміки.
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовне.
3) фармакологія безпеки	Значний клінічний досвід застосування прогестерону дав можливість встановити його загальний фармакологічний профіль безпеки без необхідності проведення будь-яких специфічних доклінічних досліджень з фармакології безпеки. З огляду на добре відоме застосування прогестерону за запропонованими показаннями, немає необхідності у проведенні допоміжних доклінічних фармакологічних досліджень.
4) фармакодинамічні взаємодії	З огляду на добре встановлений клінічний профіль прогестерону, немає необхідності в проведенні специфічних доклінічних досліджень фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.
2) всмоктування	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.
3) розподіл	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.
4) метаболізм	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002598 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

5) виведення	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	З огляду на добре відоме клінічне застосування прогестерону, немає необхідності в проведенні специфічних доклінічних досліджень фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів.
7) інші фармакокінетичні дослідження	З огляду на той факт, що прогестерон є природним гормоном і добре відомим лікарським засобом, стандартна доклінічна база даних з фармакокінетики не потрібна.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	При застосуванні прогестерону спостерігався дуже низький рівень гострої токсичності. Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
2) токсичність у разі повторних введень	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
3) генотоксичність: in vitro	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
4) канцерогенність:	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
довгострокові дослідження	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002536

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

додаткові дослідження	Не застосовне.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
ембріотоксичність	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
пренатальна і постнатальна токсичність	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Доза прогестерону, що вивільняється з лікарського засобу, знаходиться в межах нормального ендогенного рівня. Це, а також той факт, що прогестерон є природним гормоном, свідчить, що стандартний набір токсикологічних досліджень цієї добре відомої лікарської речовини не потрібен.
6) місцева переносимість	Лікарський засіб Утрожестан, капсули, вводили дорослим новозеландським кролям-альбіносам інтравагінальним шляхом щодня протягом 4 тижнів поспіль. Було використано одну групу з 6 самок, кожна тварина отримувала 1/3 капсули лікарського засобу Утрожестан (33 мг лікарської речовини, що еквівалентно приблизно 10 мг/кг) 1 раз на добу. Одна група з 6 самок отримувала для порівняння капсули плацебо за тією самою схемою, і ще одна група з 6 самок використовувалась як абсолютний контроль. В умовах даного експерименту не було виявлено загальних або місцевих ознак, які можна було б вважати побічним ефектом лікарського засобу Утрожестан, капсули.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовне.
імунотоксичність	Не застосовне.
дослідження механізмів дії	Препарат містить добре відомий жіночий статевий гормон прогестерон (мікронізований) у стандартних м'яких желатинових капсулах для інтравагінального введення. Прогестерон – це ендогенний гормон природного походження з добре задокументованим профілем безпеки та ефективності.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002506 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

лікарська залежність	Не застосовне.
токсичність метаболітів	Вважається, що продукти розпаду діючої речовини лікарського засобу мають профіль, подібний до профілю прогестерону.
токсичність домішок	Не застосовне.
інше	Не застосовне.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Прогестерон є добре відомим гормональним лікарським засобом, який впродовж десятиліть застосовується в клінічній практиці за запропонованими показаннями в усьому світі. Як клінічний, так і доклінічний профіль даного лікарського засобу добре задокументований. Доклінічні дослідження були початково проведені Заявником, коли препарати прогестерону були створені вперше (30–50 років тому). З того часу з'явився значний обсяг опублікованої інформації, як клінічної, так і доклінічної, і результати початкових доклінічних досліджень зараз мають обмежену цінність порівняно з великою кількістю нових опублікованих клінічних і доклінічних даних.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

Представник Заявника
Бурцева І.Ю.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1 м. КИЇВ * УКРАЇНА *

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 1

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Kinetic study on micronised progesterone administered via the vaginal route
6. Clinical trial phase	Phase 1
7. Period of the clinical trial	Date of first enrolment: September 1986 Date of last completed: April 1988
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 5 volunteers. Actual: 5 volunteers.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of the study was to evaluate the pharmacokinetics of progesterone and its metabolites after the vaginal administration of one Utrogestan 100 mg capsule every 12 hours for 3 doses.
11. Design of the clinical trial	Single-centre, open-label study.
12. Main inclusion criteria	Inclusion criteria included healthy sexually active female volunteers between 18 and 35 years, with spontaneous normo-ovulatory cycles (28 ± 2 days) for at least the previous 6 months.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	One 100 mg Utrogestan capsule vaginally 12-hourly for 3 doses.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic Analysis: All pharmacokinetic results were expressed as mean, standard deviation (SD) and standard error of the mean (SEM). The maximum plasma concentration (C_{max}), time to maximum concentration (T_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) were calculated.
17. Safety evaluation criteria	Safety evaluation of the treatment involved analysis of the answers from the study participants. The questions posed included issues such

«КРАЇНА ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	as ease of use, and, local and general side effects due to the treatment, including that of metrorrhagia.
18. Statistical methods	None.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All participants were female volunteers between 18 and 35 years of age.
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Summary: A high level of progesterone (mean ± SD of 7.94 ± 2.07 ng/ml) was reached 24 hours after the administration of the 1st capsule, just before the 3rd dose, and this level was maintained over the following 12 hours. After the 3rd dose, the mean C_{max} of progesterone was 10.56 ng/ml, with a T_{max} of 2.8 hours. The mean AUC in the 12 hours after the 3rd dose was 104.64 ng.h/ml, so giving an average level of progesterone attained during that 12 hours of 8.72 ng/ml. Oestradiol and 5β-pregnanolone did not show any significant variation in the same period, but the mean ± SD total pregnandiol level increased slightly from 118.40 ± 23.13 ng/ml to 129.70 ± 32.66 ng/ml.
21. Safety results	Safety Summary: The treatment was found to be quite acceptable and easy to use. Participants had no pruritus, irritation or sensation of burning or heat, or drowsiness, but all had metrorrhagia resembling the start of a normal period 3 or 4 days after the study.
22. Conclusion	A high level of progesterone was reached 24 hours after the administration of one 100 mg Utrogestan capsule every 12 hours and this level was maintained over the following 12 hours. Oestradiol and 5β-pregnanolone did not show any significant variation in the final 12 hours, but the total pregnandiol level increased slightly.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regualtory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 11:02:36 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження кінетики мікронізованого прогестерону, введеного інтравагінально.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: вересень 1986. Дата завершення: квітень 1988.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 5 здорових добровольців. Фактична: 5 здорових добровольців.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити фармакокінетику прогестерону та його метаболітів після інтравагінального введення однієї капсули лікарського засобу Утрожестан 100 мг 3 рази кожні 12 годин.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	Критерії включення: здорові сексуально активні добровольці жіночої статі віком від 18 до 35 років зі спонтанними нормальними овуляторними циклами (28 ± 2 дні) протягом щонайменше останніх 6 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	1 капсула лікарського засобу Утрожестан 100 мг інтравагінально 3 рази кожні 12 годин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не застосовувався в цьому дослідженні.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичний аналіз: усі результати щодо фармакокінетики виражені у вигляді середнього значення, стандартного відхилення (СВ) та стандартної помилки середнього значення (SEM). Розраховано максимальну концентрацію в плазмі крові (C_{max}), час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) та площу під кривою «концентрація-час» (AUC)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки лікування включала аналіз відповідей учасників дослідження. Поставлені запитання включали такі проблеми як

«КРАПІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

	простота використання, а також місцеві та загальні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, включаючи метрорагію.
18. Статистичні методи	Не застосовне.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі учасники були добровольцями жіночої статі віком від 18 до 35 років.
20. Результати ефективності	Резюме щодо фармакокінетики Високий рівень прогестерону (середнє значення ± СВ = 7,94 ± 2,07 нг/мл) досягнуто через 24 години після введення 1-ї капсули, безпосередньо перед 3-м введенням, і цей рівень зберігався протягом наступних 12 годин. Після 3-го введення середня C_{max} прогестерону становила 10,56 нг/мл, а T_{max} – 2,8 години. Середнє значення AUC через 12 годин після 3-го введення становило 104,64 нг/год/мл, що відповідає середньому рівню прогестерону, досягнутому протягом цих 12 годин (8,72 нг/мл). Не виявлено значних змін естрадіолу та 5β-прегнанолону за той самий період, але середнє значення ± СВ загального рівня прегнандіолу дещо підвищилося з 118,40 ± 23,13 нг/мл до 129,70 ± 32,66 нг/мл.
21. Результати безпеки	Резюме щодо безпеки Лікування виявилося цілком прийнятним і простим у застосуванні. В учасників не спостерігалося свербежу, подразнення або відчуття печіння чи жару, або сонливості, але у всіх була метрорагія, що нагадувала початок нормальних місячних через 3 або 4 дні після дослідження.
22. Висновок (заключення)	Високий рівень прогестерону був досягнутий через 24 години після введення однієї капсули лікарського засобу Утрожестан 100 мг кожні 12 годин і цей рівень підтримувався протягом наступних 12 годин. Не спостерігалося значних змін рівнів естрадіолу та 5β-прегнанолону протягом останніх 12 годин, але загальний рівень прегнандіолу дещо підвищився.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

Представник Заявника
Бурцева І.Ю.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 2

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetic study of micronised progesterone administered orally and intravaginally and comparison with natural intramuscular progesterone. Correlation with endometrial morphology. Study of 80 treatment cycles of 46 ovarioprives.
6. Clinical trial phase	Phase 1/2
7. Period of the clinical trial	Date of first enrolment: March 1986 Date of last completed: March 1988
8. Countries where the clinical trial was conducted	Belgium
9. Number of study participants	Planned: 46 patients. Actual: 43 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of the study was to compare the pharmacokinetic parameters obtained after the administration of Utrogestan through oral or vaginal routes with those of a reference progesterone product administered using the intramuscular route. The secondary objective was to correlate the kinetic data thus available with the degree of maturation of the endometrium, with a therapeutic goal of transforming the atrophic endometrium of agonadic patients into a functioning secretory endometrium.
11. Design of the clinical trial	Single centre, parallel-group and cross-over, open-label study.
12. Main inclusion criteria	Patients had primary ovarian failure. Ovarian insufficiency was diagnosed on the basis of amenorrhoea associated with a high level of gonadotrophins (follicle stimulating hormone above 78 mIU/ml on average and luteinizing hormone above 53 mIU/ml on average) and a very low plasma oestradiol level (below 30 pg/ml).
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Utrogestan orally or vaginally. Group A received oral Utrogestan at a dose of 100 mg on the evening of the Day 14, then 300 mg per day from Day 15 to Day 26 in three doses (100 mg at 08.00h, 18.00h and 24.00h).

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	Group B received 100 mg of Utrogestan vaginally on the evening of Day 14, then 300 mg per day from Day 15 to Day 26 in three doses (100 mg at 08.00h, 18.00h and 24.00h). Group C received 200 mg of Utrogestan vaginally on the evening of Day 14, then 600 mg per day from Day 15 to Day 26 in three doses (200 mg at 08.00h, 18.00h and 24.00h). Group D received intramuscular natural progesterone: 50 mg on Day 14, then 100 mg per day (50 mg at 08.00h and 22.00h) from Day 15 to 26. The patients received the combination of oestradiol orally and Utrogestan in order to imitate the menstrual cycle.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Intramuscular natural progesterone (FEDERA S.V.® or STEROP S.V.®).
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic Analysis: Pharmacokinetic results were expressed as mean, standard deviation (SD) and standard error of the mean (SEM). The maximum plasma concentration (C_{max}), time to maximum concentration (T_{max}), area under the plasma concentration-time curve (AUC), and average plasma concentration at steady state (C_{ss}) were calculated.
17. Safety evaluation criteria	Local or general side effect arising during the study were documented and the acceptability of the treatment noted.
18. Statistical methods	Plasma progesterone concentrations were compared between all treatment groups using the analysis of the variation of one factor (the Kruskal-Wallis test) and for comparisons between pairs of treatment groups by non-parametrical analysis (the Mann-Whitney test).
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	No data available.
20. Efficacy results	**Pharmacokinetic Summary** After administering oral progesterone on Day 21, mean ± SD C_{max} was 9.6 ± 6.7 ng/ml occurring at a mean ± SD T_{max} of 2.8 ± 2.0 hours, followed by a decrease in the concentrations until a mean ± SD basal concentration of 2.7 ± 1.3 ng/ml was reached on Day 24. The mean ± SD C_{ss} from Day 21 was 5.39 ± 2.4 ng/ml between 0 and 22 hours. After administering intramuscular progesterone on Day 21, a rise in progesterone to supraphysiological levels (mean ± SD C_{ss} of 55.7 ± 11.7 ng/ml with a range of 25–163 ng/ml) was observed. There was a rapid rise of concentrations during the 1st three hours then a very progressive decrease during the following twelve hours until it attained a mean ± SD basal level of 43 ± 8.9 ng/ml by the twelfth hour. After administering vaginal progesterone on Day 21, a constant and stable plasma level within the physiological norms was observed with

«КРАТІЯ ПТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	the mean ± SD C_{ss} between 8 and 11.6 ng/ml, depending on the dosage used. The comparison of pharmacokinetic profiles of progesterone displayed a very significant difference ($p < 0.0001$) in AUC, C_{ss} and C_{max} during the analysis of variation of a factor (treatment factor) for all four groups together. The results were also significant ($p < 0.05$) for T_{max}. Pairwise comparisons found no statistically significant differences in pharmacokinetic parameters between Groups A and B, but all parameters were statistically significantly different between Groups A and C (except T_{max}), Groups A and D (except T_{max}), Groups B and C (except T_{max}), Groups B and D, and Groups C and D (except T_{max}). **Efficacy Summary** After oral administration of Utrogestan, maturation of the endometrium was unsatisfactory, and the histological dating never corresponded to the expected cycle day. After vaginal administration of Utrogestan, endometrial morphology was indistinguishable from that in a natural cycle. A good correlation was observed between plasma concentrations of progesterone after administration of vaginal progesterone and the adequate endometrial morphology in these patients. The efficacy of progesterone on the degree of endometrial maturation was judged similar whatever the daily dose administered, i.e. 300 or 600 mg per day. In spite of significantly higher progesterone levels after intramuscular route compared to those after vaginal administration (even at a dosage of 600 mg per day), the endometrial morphology was less homogeneous than following vaginal progesterone, with 43.5% of specimens showing delayed maturation and 9% of specimens showing glandular/stromal asynchrony.
21. Safety results	None of the patients receiving vaginal progesterone showed local or general manifestation of intolerance. In particular, no fatty or pruritic discharge was observed in this group. The acceptability of this treatment was judged to be very satisfactory with all of these patients. Fewer than 10% of patients receiving oral progesterone reported a transient sedative effect, which in no way impeded their treatment. Some patients receiving intramuscular progesterone suffered from a cold abscess at the injection site, essentially if the treatment had to be followed up in the case of an early pregnancy.
22. Conclusion	This study demonstrated that physiological and stable plasma concentrations of progesterone over 24 hours was achieved in all cases where Utrogestan was administered by vaginal route at a dose of 300 or 600 mg per day in patients without functioning ovaries. The combination of this treatment with oestradiol enabled the development of an optimal secretory phase reflected by an adequate endometrial morphology.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	Considering the fact that the pharmacokinetics of the progesterone after intramuscular administration does not reproduce physiological levels and that treatment compliance is not optimal (because of the reported cold abscesses), this administration route has been abandoned in favour of the vaginal route which is proving to be far better tolerated and for which the morphological results are quite satisfactory.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regualtory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah Mckenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 11:02:46 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження фармакокінетики мікронізованого прогестерону, введеного перорально та інтравагінально, та порівняння з фармакокінетикою натурального прогестерону для внутрішньом'язового введення. Кореляція з морфологією ендометрія. Дослідження 80 циклів лікування 46 пацієнток з відсутністю яєчників.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: березень 1986. Дата завершення: березень 1988.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 46 пацієнтів. Фактична: 43 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було порівняння фармакокінетичних параметрів, отриманих після застосування лікарського засобу Утрожестан перорально або інтравагінально, з параметрами референтного препарату прогестерону, що вводиться внутрішньом'язово. Вторинна ціль полягала у встановленні кореляції між отриманими даними щодо кінетики зі ступенем дозрівання ендометрія, визначенні з терапевтичною метою перетворення атрофічного ендометрія пацієнток без статевих залоз у функціонуючий секреторний ендометрій.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове перехресне відкрите дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	Пацієнтки з первинною недостатністю яєчників. Недостатність яєчників була діагностована на підставі наявності аменореї, що супроводжувалася високим рівнем гонадотропінів (фолікулостимулюючого гормону в середньому вище 78 мМО/мл і лютеїнізуючого гормону в середньому вище 53 мМО/мл) і дуже низьким рівнем естрадіолу в плазмі крові (нижче 30 пг/мл).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Утрожестан перорально або інтравагінально. Група А отримувала Утрожестан перорально в дозі 100 мг ввечері 14-го дня, потім по 300 мг на добу з 15-го по 26-й день у три прийоми (по 100 мг о 08.00, 18.00 та 24.00).

КРАТІЯ ПТД
Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

	Група B отримувала Утрожестан 100 мг інтравагінально ввечері 14-го дня, потім 300 мг на добу з 15-го по 26-й день у три прийоми (по 100 мг о 08.00, 18.00 та 24.00). Група C отримувала Утрожестан 200 мг інтравагінально ввечері 14-го дня, потім 600 мг на добу з 15-го по 26-й день у три прийоми (по 200 мг о 08.00, 18.00 та 24.00). Група D отримувала внутрішньом'язово натуральний прогестерон: 50 мг на 14-й день, потім по 100 мг на добу (по 50 мг о 08.00 та 22.00) з 15-го по 26-й день. Пацієнтки отримували комбінацію естрадіолу перорально та Утрожестан для імітації менструального циклу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Натуральний прогестерон для внутрішньом'язового введення (FEDERA S.V.® або STEROP S.V.®)
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичний аналіз: усі результати щодо фармакокінетики виражені у вигляді середнього значення, стандартного відхилення (СВ) та стандартної помилки середнього значення (SEM). Розраховано максимальну концентрацію в плазмі крові (C_{max}), час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) та площу під кривою «концентрація-час» (AUC) та середню концентрацію в плазмі крові в рівноважному стані (C_{ss}).
17. Критерії оцінки безпеки	Задокументовані місцеві або системні побічні ефекти, що виникали під час дослідження, а також відзначена прийнятність лікування.
18. Статистичні методи	Концентрації прогестерону в плазмі крові порівнювали між усіма групами лікування за допомогою аналізу варіацій одного фактора (тест Краскела – Уолліса), а для попарного порівняння груп лікування – за допомогою непараметричного аналізу (тест Манна – Уітні).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані відсутні.
20. Результати ефективності	**Резюме щодо фармакокінетики** Після перорального прийому прогестерону на 21-й день середнє значення ± СВ C_{max} становило 9,6 ± 6,7 нг/мл при середньому значенні ± СВ T_{max} 2,8 ± 2,0 години з подальшим зниженням концентрації до досягнення середнього значення ± СВ базальної концентрації 2,7 ± 1,3 нг/мл на 24-й день. Середнє значення ± СВ C_{ss} з 21-го дня становило 5,39 ± 2,4 нг/мл між 0 і 22 годинами. Після внутрішньом'язового введення прогестерону на 21-й день спостерігалося підвищення рівня прогестерону до супрафізіологічних рівнів (середнє значення ± СВ C_{max} становило 55,7 ± 11,7 нг/мл з діапазоном 25–163 нг/мл). Спостерігалося швидке зростання концентрації протягом перших 3 годин, а потім дуже прогресивне зниження протягом наступних 12 годин, поки вона не досягла середнього значення ± СВ базального рівня 43 ± 8,9 нг/мл на 12 годину.

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.

	Після інтравагінального введення прогестерону на 21-й день спостерігався постійний і стабільний рівень у плазмі крові в межах фізіологічної норми при середньому значенні ± СВ C_{ss} від 8 до 11,6 нг/мл, залежно від застосованої дози. Порівняння фармакокінетичних профілів прогестерону показало дуже значну різницю ($p < 0,0001$) AUC, C_{ss} і C_{max} під час аналізу варіації фактора (фактор лікування) для всіх чотирьох груп разом. Результати також були значущими ($p < 0,05$) для T_{max}. При попарному порівнянні не виявлено статистично значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах між групами A і B, але всі параметри статистично значуще відрізнялися між групами A і C (крім T_{max}), групами A і D (крім T_{max}), групами B і C (крім T_{max}), групами B і D, а також групами C і D (крім T_{max}). **Резюме щодо ефективності** Після перорального застосування лікарського засобу Утрожестан дозрівання ендометрія було незадовільним, а гістологічна картина не відповідала очікуваному дню циклу. Після інтравагінального застосування лікарського засобу Утрожестан морфологія ендометрія не відрізнялася від такої при природному циклі. У цих пацієнток після введення прогестерону інтравагінально спостерігалася виражена кореляція між концентрацією прогестерону в плазмі крові та належною морфологією ендометрія. Вплив прогестерону на ступінь дозрівання ендометрія була однаковою незалежно від добової дози, тобто 300 або 600 мг на добу. Незважаючи на значно вищі рівні прогестерону після внутрішньом'язового введення порівняно з інтравагінальним (навіть у дозі 600 мг на добу), морфологія ендометрія була менш однорідною, ніж після інтравагінального введення прогестерону: у 43,5 % зразків спостерігалася затримка дозрівання, а у 9 % – залозиста/стромальна асинхронія.
21. Результати безпеки	У жодної з пацієнток, які отримували прогестерон інтравагінально, не було виявлено місцевих або системних проявів непереносимості. Зокрема, у цій групі не спостерігалося жирних або сверблячих виділень. Усі ці пацієнтки оцінили переносимість лікування як дуже задовільну. Менше 10 % пацієнток, які отримували прогестерон перорально, повідомили про тимчасовий седативний ефект, який жодним чином не перешкоджав їхньому лікуванню. У деяких пацієнток, які отримували прогестерон внутрішньом'язово, розвинувся холодний абсцес у місці ін'єкції, головним чином у разі необхідності продовжувати лікування на ранніх термінах вагітності.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження продемонструвало, що фізіологічні та стабільні концентрації прогестерону в плазмі крові протягом кожного дослідження досягнуті у всіх випадках застосування пацієнткам без функціонуючих яєчників лікарського засобу Утрожестан інтравагінально у дозі 300 або 600 мг на добу. Поєднання цього лікування з естрадіолом дало можливість розвитку оптимальної

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	секреторної фази, що відобразилося в належній морфології ендометрія. Враховуючи факт, що фармакокінетика прогестерону після внутрішньом'язового введення не відтворює фізіологічний рівень гормону, а також те, що прихильність до лікування не є оптимальною (через випадки холодних абсцесів), від цього шляху введення відмовилися на користь інтравагінального введення, яке переноситься набагато краще і для якого морфологічні результати є цілком задовільними.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

Представник Заявника
Бутузова І.Ю.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

Clinical Trial Report No. 3

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Efficacy and tolerability of Utrogest® 200 vaginal compared with CRINONE® 8% for luteal phase support during assisted reproduction.
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Period of the clinical trial	From July 1999 through September 2001
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of study participants	Planned: 430 patients. Actual: 430 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate the comparative efficacy and tolerability of capsules containing 200 mg of progesterone (P) (Utrogest™ 200) or Crinone™ 8% gel for luteal phase and early pregnancy support during assisted reproduction techniques (ART).
11. Design of the clinical trial	Prospective, multicenter, randomized, controlled, open, parallel-group Phase III trial.
12. Main inclusion criteria	- Indication for in vitro fertilisation / intracytoplasmic sperm injection (IVF / ICSI) given. - Successful transfer of 2 or 3 embryos. - Presentation for the 1st ART treatment cycle. - Age ≥18 years and ≤35 years. - Normal cytological smear within the past 12 months. - Legally valid declaration of consent from the patient.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Utrogest® 200. 1 capsule containing 200 mg progesterone. 3 vaginal insertions daily, beginning with 1 capsule in the evening of the transfer day.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Crinone® 8%: one applicator dose of 1.125 g gel contains 90 mg progesterone. 2 applicator doses daily, beginning with 1 dose in the evening of the transfer day.

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

15. Concomitant therapy	Patients were not permitted to receive any additional treatment with steroid hormones or hCG during the trial phase. In the case of concomitant medication, folic acid preparations were used in 71.4% and 81.5% of cases in the Utrogest™ 200 and Crinone™ 8% group, respectively. Iodide, acetyl salicylic acid, and iron preparations occasionally were used alone or in combination with folic acid. In two women receiving Utrogest™ 200, antibiotics had to be administered, and two women of the Crinone™ 8% group received additional vaginal therapy with clotrimazole or lactobacilli. There were also single cases of concomitant enoxaparin and bromocriptine treatment.
16. Efficacy evaluation criteria	**Main outcome measure:** • Ongoing pregnancy rate at the end of study (12th week of pregnancy). **Secondary outcome measures:** • Number of implantations / living foetuses. • Number and time of withdrawals. • Reasons for withdrawal. • Number of abortions / missed abortions.
17. Safety evaluation criteria	•Adverse events. • Local adverse events. • Assessment of tolerability by the patient. • Physicians' assessment of acceptance.
18. Statistical methods	**Main outcome measure:** • Confirmatory analysis of difference in pregnancy rates at or beyond 12 weeks of gestation (lower limit of the 90% confidence interval > -0.1) between the two study groups. **Secondary outcome measures:** • Rate differences of implantations / living foetuses, withdrawals and abortions / missed abortions were compared with Fisher's exact test (exploratory). • Assessment of tolerability by patients and evaluation of acceptance of the respective treatments by the physicians were compared using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. • Demographic data, adverse events and hormones were evaluated descriptively.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	218 women were randomized to the Utrogest™ 200 group and 212 in the Crinone™ 8% group. Age of women in the Utrogest™ 200 group and the Crinone™ 8% group was 30.7 ± 2.9 (range 23–35) and 30.1 ± 3.0 (range 23–35) years respectively.
20. Efficacy results	Evaluating the intent to treat population, the ongoing pregnancy rates amounted to 28% (61/218) in the Utrogest® 200 group and 26.9% (57/212) in the Crinone® 8% group. Similarly, ongoing pregnancy rates for the per-protocol population were 25.2% (55/218) in the

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	Utrogest® 200 Group and 22.2% (47/212) in the Crinone® 8% group. In both data sets, non-inferiority of Utrogest® 200 relative to Crinone® 8% could be attested according to the pre-specified criteria. In both treatment groups, similar numbers of implantations or living foetuses were recorded. More than 70% of gestations were singleton pregnancies. The number and reasons of withdrawals were similar between groups. As expected, more than 80% of premature withdrawals were due to pregnancy failure. The rate of withdrawals at the individual visits did not vary between treatment groups. A similar number of women experienced abortion or missed abortion in the Utrogest® 200 Group (10/218 – 4.6%) and in the Crinone® 8% Group (9/121 – 4.2%). Hormone concentrations were explored. As expected, β-hCG concentrations differed between women who dropped out and those who remained in the study, i.e. who were pregnant. Similarly in both groups, oestradiol serum concentrations at visit T1 (scheduled 12 to 14 days after embryo transfer) were significantly higher in women who remained in the study than in women who dropped out. In both groups, women who completed the study regularly, i.e. who remained pregnant, were the subgroups with the highest oestradiol values 12 to 14 days after embryo transfer. In both groups, progesterone serum concentrations at visit T1 were significantly higher in women who remained in the study than in women who dropped out. As for oestradiol, women in both groups who completed the study regularly, i.e. who remained pregnant, were the subgroups with the highest average progesterone values at visit T1. Additionally, there was also a significant difference of serum progesterone between the Utrogest® 200 and the Crinone® 8% drop-outs at visit T1. Since in non-pregnant women serum progesterone may be mainly determined by exogenous supply, more progesterone may be systemically availably in women given 3 × 2 capsules Utrogest® 200 daily vaginally than in women given 2 × 1 dose of Crinone® 8% daily vaginally.
21. Safety results	Compliance with drug treatment was very good in both the Utrogest® 200 (98%) and the Crinone® 8% (94%) groups. Only very few patients left the study due to adverse events or local intolerance to the study drugs. In the Utrogest® 200 group, 1 woman each (0.5%) discontinued because of an adverse event and local intolerance, respectively. The comparable number was 2 (0.9%) and 3 (1.4%) women in the Crinone® 8% group. Overall, 21 (9.7%) patients in the Utrogest® 200 Group and 21 women (9.9%) in the Crinone® 8% Group reported adverse events. The majority of adverse events in the Utrogest® 200 Group and half of adverse events in the Crinone® 8% Group were rated as not related to treatment with study drugs.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	Only 3 adverse events were considered as definitely related to Utrogest® 200 use: 1 case of severe local discomfort, 1 case of bloating and 1 case of vaginal discharge. The frequency as well as the quality of the adverse events in the Utrogest® 200 Group were considered to be well-tolerable. All 7 adverse events considered definitely related to Crinone® 8% use pertained to local irritation or discomfort due to (cloddy) disposal or discharge of drug material. The most frequent adverse event in both treatment groups was ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) which was not related to treatment with study drugs. The frequency and severity of local intolerances did not raise particular concerns. No case of local intolerance fulfilled the criteria of a serious adverse event. In the Utrogest® 200 group, 28 local intolerances in 15 women (6.9%) were reported. In the Crinone® 8% Group this number was 31 local events in 15 women (7.1%). Erythema accounted for half or more of local intolerance. In the majority of cases, it was rated as mild. Burning and itching together constituted about 40% of the remaining local intolerance symptoms in both groups. Vaginal discharge was observed in only a few instances. Moreover, in about half of the cases another cause than study drug application was evident, i.e. vaginal infection. Thus only 3 cases in the Utrogest® 200 Group and 1 case in the Crinone® 8% groups were considered as study drug related events. More than 90% of women rated overall tolerability of the study drugs as "very good" or "good". Nevertheless, a significant advantage in favour of Utrogest® 200 was established. Similarly, physicians rated acceptance of Utrogest® 200 treatment significantly better than treatment with Crinone® 8%. Neither treatment with Utrogest® 200 nor Crinone® 8% induced abnormalities of laboratory parameters.
22. Conclusion	This multicentre, randomised, controlled, open, parallel, Group study in 430 women demonstrated the efficacy and safety of 3 × 1 capsule Utrogest® 200 (600 mg progesterone) daily vaginally as luteal and early pregnancy support following IVF / ICSI. Utrogest® 200 was associated with similar ongoing pregnancy rates when compared with 2 × 1 applicator dose Crinone® 8% (180 mg progesterone) daily. The administered doses of Utrogest® 200 were likely to produce higher progesterone plasma levels than those of Crinone® 8%. Whereas systemic and local tolerability was similarly good, Utrogest® 200 was not associated with irritating (cloddy) disposal or discharge of drug material that was reported by some women using Crinone® 8%. Moreover, Utrogest® 200 was attested better overall tolerability by the patients and better acceptable by the physicians than Crinone® 8%.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regualtory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 11:02:53 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність і переносимість препарату Утрожест® 200 мг вагінальний порівняно з препаратом Кринон (CRINONE®) 8 % при застосуванні для підтримки лютеїнової фази під час процедур допоміжних репродуктивних технологій.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З липня 1999 р. по вересень 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 430 пацієнтів. Фактична: 430 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати порівняльну ефективність і переносимість застосування капсул, що містять 200 мг прогестерону (П) (Утрожест™ 200), або гелю Crinone™ 8 % для підтримки лютеїнової фази та збереження вагітності на ранніх термінах під час процедур допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване відкрите дослідження III фази з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	- Показання до екстракорпорального запліднення / інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ЕКЗ / ІКСІ). - Успішне перенесення 2 або 3 ембріонів. - Проведення 1-го циклу ДРТ. - Вік ≥ 18 і ≤ 35 років. - Нормальний результат цитологічного мазка протягом останніх 12 місяців. - Юридично дійсна згода пацієнта.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Утрожест® 200 (Utrogest® 200). 1 капсула, що містить 200 мг прогестерону. 3 інтравагінальних введення на добу, починаючи з 1 капсули ввечері в день перенесення ембріонів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Гель Кринон (Crinone®) 8 %: доза в одному аплікаторі (1,125 г гелю) містить 90 мг прогестерону. Доза з 2 аплікаторів на добу, починаючи з 1 дози ввечері в день перенесення ембріонів.
15. Супутня терапія	Пацієнткам не дозволялося отримувати будь-яке додаткове лікування стероїдними гормонами або ХГЛ під час дослідження.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

	У випадках застосування супутнього лікування препарати фолієвої кислоти застосовували 71,4 % та 81,5 % пацієнток у групах Утрожест™ 200 та Кринон™ 8% відповідно. Препарати йоду, ацетилсаліцилову кислоту та препарати заліза іноді застосовували окремо або в комбінації з фолієвою кислотою. Двом жінкам, які приймали Утрожест™ 200, виникла необхідність призначити антибіотики, а двом жінкам з групи Кринон™ 8 % додатково призначили терапію клотримазолом або лактобактеріями інтравагінально. Були також поодинокі випадки супутнього лікування еноксапарином і бромокриптином.
16. Критерії оцінки ефективності	**Основний показник**: • Коефіцієнт триваючої вагітності наприкінці дослідження (12-й тиждень вагітності). **Вторинні показники**: • Кількість імплантацій / живих плодів. • Кількість випадків та час відміни препарату. • Причини відміни. • Кількість випадків абортів / завмерлої вагітності.
17. Критерії оцінки безпеки	• Побічні ефекти. • Місцеві побічні ефекти. • Оцінка переносимості пацієнтом. • Оцінка переносимості лікарями.
18. Статистичні методи	**Основний показник ефективності:** • Підтверджуючий аналіз різниці між двома досліджуваними групами у частоті вагітності на 12-му тижні або пізніше (нижня межа 90 % довірчого інтервалу > -0,1). **Вторинні показники ефективності:** • Різницю в частоті імплантацій/живих плодів, випадків відміни препарату та абортів/завмерлої вагітності порівнювали за допомогою точного критерію Фішера (дослідницького). • Оцінку переносимості лікування пацієнтами та оцінку прийнятності відповідних методів лікування лікарями порівнювали за допомогою критерію Вілкоксона-Манна-Уітні. • Демографічні дані, побічні ефекти та показники гормонів оцінювали описовими методами.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	218 жінок були рандомізовані до групи Утрожест™ 200 і 212 – до групи Кринон™ 8 %. Вік жінок у групі Утрожест™ 200 та групі Кринон™ 8 % становив 30,7 ± 2,9 (діапазон 22–35) та 30,1 ± 3,0 (діапазон 23–35) років відповідно.
20. Результати ефективності	За оцінками в популяції пацієнтів, які повинні отримати лікування (intent to treat population), показники триваючої вагітності становили 28 % (61/218) у групі препарату Утрожест® 200 і 26,9 % (57/212) у групі препарату Кринон® 8 %. Подібним чином, показники триваючої вагітності у популяції пацієнтів, які відповідали вимогам протоколу, становили 25,2 % (55/218) у групі препарату Утрожест® 200 та 22,2 % (47/212) у групі препарату

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002596

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

	Кринон® 8 %. Дані обох вибірок свідчили про неменшу ефективність препарату Утрожест® 200 порівняно з препаратом Кринон® 8 % за попередньо визначеними критеріями. В обох групах лікування було зареєстровано однакову кількість імплантацій або живих плодів. Понад 70 % вагітностей були одноплідними. Кількість і причини відміни препаратів були подібними в обох групах. Як і очікувалося, понад 80 % передчасної відміни були пов'язані з невиношуванням вагітності. Частота відміни препаратів під час окремих візитів не відрізнялася між групами лікування. Однакова кількість жінок перенесли аборт або завмерлу вагітність у групі препарату Утрожест® 200 (10/218 – 4,6 %) і в групі препарату Кринон® 8 % (9/121 – 4,2 %). Було досліджено концентрації гормонів. Як і очікувалося, концентрація β-ХГЛ відрізнялася у жінок, які вибули з дослідження, і тих, які залишилися в ньому, тобто були вагітними. Аналогічно, в обох групах концентрація естрадіолу в сироватці крові під час візиту Т1 (запланованого через 12–14 днів після перенесення ембріонів) була значно вищою у жінок, які залишилися в дослідженні, ніж у жінок, які вибули з нього. В обох групах жінки, які завершили дослідження за планом, тобто залишалися вагітними, належали до підгруп з найвищими значеннями концентрації естрадіолу через 12–14 днів після перенесення ембріонів. В обох групах концентрація прогестерону в сироватці крові під час візиту Т1 була значно вищою у жінок, які залишилися в дослідженні, ніж у жінок, які вибули з нього. Що стосується естрадіолу, то жінки в обох групах, які завершили дослідження за планом, тобто залишалися вагітними, належали до підгруп з найвищими середніми значеннями рівня прогестерону під час візиту Т1. Крім того, на момент візиту Т1 також спостерігалася значна різниця в рівнях прогестерону в сироватці крові у жінок, які припинили застосування препаратів Утрожест® 200 та Кринон® 8 %. Оскільки у невагітних жінок рівень прогестерону в сироватці крові може визначатися в основному за рахунок екзогенного надходження, у жінок, які застосовували 3 × 2 капсули препарату Утрожест® 200 інтравагінально, може бути більше прогестерону, ніж у жінок, які застосовували 2 × 1 дозу препарату Кринон® 8 % інтравагінально.
21. Результати безпеки	Комплаенс лікування був дуже добрим як у групі препарату Утрожест® 200 (98 %), так і в групі препарату Кринон® 8 % (94 %). Лише декілька пацієнток вибули з дослідження через побічні явища або місцеву непереносимість досліджуваних препаратів. У групі препарату Утрожест® 200 по 1 жінці (0,5 %) припинили лікування через побічні явища та місцеву непереносимість відповідно. У групі препарату Кринон® 8 % відповідна кількість становила 2 (0,9 %) та 3 (1,4 %) жінки. Загалом, 21 (9,7 %) пацієнтка у групі препарату Утрожест® 200 та 21 жінка (9,9 %) у групі препарату Кринон® 8 % повідомили про

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінаурік Н.В.

	небажані явища. Більшість небажаних явищ у групі препарату Утрожест® 200 та половина небажаних явищ у групі препарату Кринон® 8 % були оцінені як не пов'язані з досліджуваним лікуванням. Лише 3 небажані явища були однозначно пов'язані із застосуванням препарату Утрожест® 200: 1 випадок сильного місцевого дискомфорту, 1 випадок метеоризму та 1 випадок вагінальних виділень. Частота, а також якість побічних явищ у групі препарату Утрожест® 200 вважалися добре переносимими. Усі 7 небажаних явищ, які вважалися однозначно пов'язаними із застосуванням препарату Кринон® 8 %, стосувалися місцевого подразнення або дискомфорту через (грудкувате) виведення або виділення лікарського засобу. Найчастішим небажаним явищем в обох групах лікування був синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ), який не був пов'язаний з лікуванням досліджуваними препаратами. Частота і тяжкість місцевої непереносимості не викликали особливого занепокоєння. Жоден випадок місцевої непереносимості не відповідав критеріям серйозного небажаного явища. У групі препарату Утрожест® 200 повідомлялося про 28 випадків місцевої непереносимості у 15 жінок (6,9 %). У групі препарату Кринон® 8 % ця кількість становила 31 місцеве явище у 15 жінок (7,1 %). У половині або більше випадків місцевої непереносимості спостерігалась еритема. У більшості випадків її ступінь була оцінена як легка. Печіння та свербіж разом становили приблизно 40 % решти симптомів місцевої непереносимості в обох групах. Виділення з піхви спостерігалися лише в кількох випадках. Більше того, приблизно в половині випадків була очевидна інша причина, ніж застосування досліджуваного препарату, а саме вагінальна інфекція. Таким чином, лише 3 випадки у групі препарату Утрожест® 200 та 1 випадок у групі препарату Кринон® 8 % були розцінені як явища, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Понад 90 % жінок оцінили загальну переносимість досліджуваних препаратів як «дуже добру» або «добру». Тим не менш, було встановлено значну перевагу на користь препарату Утрожест® 200. Аналогічно, лікарі оцінили прийнятність лікування препаратом Утрожест® 200 значно краще, ніж лікування препаратом Кринон® 8 %. Відхилень у лабораторних показниках не спостерігалося ні при лікуванні препаратом Утрожест® 200, ні при лікуванні препаратом Кринон® 8 %.
22. Висновок (заключення)	Це багатоцентрове рандомізоване контрольоване відкрите дослідження в паралельних групах за участю 430 жінок продемонструвало ефективність та безпечність застосування 3 капсул препарату Утрожест® 200 (600 мг прогестерону) на добу інтравагінально в якості підтримки лютеїнової фази та вагітності на ранніх термінах після ЕКЗ/ІКСІ.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	Застосування препарату Утрожест® 200 асоціювалося з коефіцієнтом триваючої вагітності, подібним до такого при застосуванні дози 2 аплікаторів препарату Кринон® 8 % (180 мг прогестерону). Введені дози препарату Утрожест® 200, ймовірно, призводили до вищих рівнів прогестерону в плазмі крові, ніж дози препарату Кринон® 8 %. У той час як системна та місцева переносимість була однаково доброю, застосування препарату Утрожест® 200 не супроводжувалося подразнюючим (грудкоподібним) виведенням або виділенням лікарського засобу, про що повідомляли деякі жінки, які застосовували Кринон® 8 %. Крім того, пацієнти засвідчили кращу загальну переносимість, а лікарі – кращу прийнятність препарату Утрожест® 200 порівняно з препаратом Кринон® 8 %.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Представник Заявника
Бурцева І.Ю.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінаурік Н.В.

Clinical Trial Report No. 4

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted: ■ yes □ no If not, substantiate	
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Clinical experiment with natural micronised progesterone administered by the vaginal route with patients lacking ovaries.
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Period of the clinical trial	Date of first enrolment: September 1986 Date of last completed: December 1987
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 22 patients. Actual: 22 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate endometrial morphology and pregnancy outcomes following the administration of Utrogestan and oestradiol in women without ovarian function participating in an oocyte donation programme.
11. Design of the clinical trial	Unmonitored, prospective study.
12. Main inclusion criteria	- Patients < 42 years old. - Patients presenting with a primary or secondary ovarian insufficiency (idiopathic premature menopause, gonadic dysgenesis, Turner's syndrome, gonadotropin-resistance ovaries, bilateral ovariectomy) defined by permanently elevated levels of plasma gonadotropin. - Patients capable of giving their informed consent after receiving detailed information.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	• Utrogestan 100 mg capsules. One capsule was administered vaginally on Days 13 and 14 (100 mg/day). One capsule was administered twice daily on Days 15 to 25 (200 mg/day). The dose was then regularly increased to 300 mg/day (Days 26 to 28), 400 mg/day (Days 29 to 35), 500 mg/day (Days 36 to 43) and 600 mg/day maximum (Days 44 to 60).

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД" * УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	• 17β-oestradiol (Oestrogel). 1.5 mg oestrogen gel was applied percutaneously to the upper and lower arms once daily on Days 1 to 5. 1.5 mg was applied twice daily on Days 6 to 25 (3 mg/day) 1.5 mg was applied once daily on Days 26 to 28. 3 mg was applied once daily on Days 29-35. 45 mg was applied once daily on Days 36 to 43 and 6 mg was applied once daily on Days 44 to 60. • Oestradiol valerate (Progynova). 2 mg/day orally on Days 11 to 13.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	1. The principal criteria of the effectiveness of vaginal progesterone were assessed during the test cycle, firstly on the plasmatic levels of progesterone dosed on Days 13, 15 and 21 doe a minimum of one treatment cycle, and secondly on the usual histological parameters for maturation of the endometrium: • Dating the endometrium in comparison with an ideal cycle of 28 days according to Noyes' criteria, • Estimating the thickness of the endometrium according to Brux' criteria, • The existence or otherwise of asynchrony between the stroma and glands. During the subsequent transfer cycles on: • The number of pregnancies obtained compared with the number of embryos transferred, • The clinical and biological progressivity of these pregnancies judged on the plasmatic hormonal levels of chorionic gonadotropins, oestradiol and progesterone and during successive ultrasound scans. 2. The secondary criteria for the effectiveness of vaginal progesterone are as follows: • Biochemical (intra-endometrial doses of progesterone, the level of oestradiol 17β dehydrogenase activity - the enzymatic marker for progesterone activity). • Immune-histochemical (the level of the cystolic and nuclear endometrial receptors for oestradiol and progesterone).
17. Safety evaluation criteria	Local and general tolerance and side effects.
18. Statistical methods	Not reported.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	No data available.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

20. Efficacy results	*Plasma blood levels of progesterone*: Similar to those obtained by the activity of the corpus luteum during a normal menstrual cycle. *Endometrial levels of progesterone*: Comparable with the physiological intra-tissue levels observed during the luteal phase of a normal ovulatory menstrual cycle. *Biopsies of the endometria*: Sampled at Day 21 or Day 22 of a treatment cycle: interpreted as being typical on Day 21 ± 2 of a normal menstrual cycle for 18 of the 22 patients. *Embryo transfer* Of the 32 transfers carried out during former cycles (supplementation with the same hormonal association), 11 pregnancies were obtained (a 34% pregnancy/transfer rate). Three patients experienced spontaneous miscarriages, six others gave birth including one with healthy twins, two were in the final stages of pregnancy at the end of the study.
21. Safety results	No local intolerance (either vaginal pruritus and/or fatty discharge and/or pelvic discomfort) was reported by the patients. No side effects were reported or observed during the treatment period.
22. Conclusion	1. The addition of percutaneous estradiol to vaginal progesterone is effective in bringing about a secretory maturation of the endometrium (biological, immunological and histological markers) in 80-90% of cases (18 out of 21). 2. Receptiveness of the endometrium to the implantation of the embryo is strictly dependent on the secretory modifications of the endometrium (induced by vaginal progesterone), which had been prepared by the 17β-oestradiol administered in sufficient doses. 3. Obtaining a satisfactory rate of pregnancy (34% of transfers) is now possible for women without functioning ovaries, due to this hormonal substitution at adapted dosages.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regualtory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 11:03:07 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Клінічне дослідження натурального мікронізованого прогестерону, що вводився інтравагінально пацієнткам з відсутністю яєчників.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: вересень 1986 р. Дата завершення: грудень 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 22 пацієнти. Фактична: 22 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити морфологію ендометрія та результати вагітності після застосування препарату Утрожестан та естрадіолу жінкам з нефункціонуючими яєчниками, які беруть участь у програмі донації яйцеклітин.
11. Дизайн клінічного випробування	Неконтрольоване проспективне дослідження.
12. Основні критерії включення	- Пацієнтки віком до 42 років. - Пацієнтки з первинною або вторинною недостатністю яєчників (ідіопатична передчасна менопауза, дисгенезія гонад, синдром Тернера, резистентні до гонадотропіну яєчники, двостороння оваріектомія), що визначається за постійно підвищеним рівнем гонадотропіну в плазмі крові. - Пацієнти, здатні дати інформовану згоду після отримання детальної інформації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	• Утрожестан, капсули по 100 мг. По одній капсулі вводили інтравагінально на 13-й і 14-й дні (100 мг/добу). По одній капсулі двічі на добу з 15 по 25 день (200 мг/добу). Потім дозу регулярно збільшували до 300 мг/добу (26–28-й дні), 400 мг/добу (29–35-й дні), 500 мг/добу (36–43-й дні), максимально до 600 мг/добу (44–60-й дні). • 17β-естрадіол (Естрожель). 1,5 мг гелю естрогену наносили черезшкірно на поверхню внутрішньої частини рук 1 раз на добу з 1-го по 5-й день. 1,5 мг наносили двічі на добу з 6 по 25 день (3 мг/добу). 1,5 мг наносили 1 раз на добу з 26 по 28 день.

«КРАТІЯ ПТД»
Ідентифікаційний код 38002596
№1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

	3 мг наносили 1 раз на добу у 29–35-й дні. 45 мг наносили 1 раз на добу з 36 по 43-й дні та 6 мг наносили 1 раз на добу з 44 по 60-й дні. • Естрадіолу валерат (Прогінова). 2 мг/добу перорально з 11 по13-й день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не застосовувався в цьому дослідженні.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	1. Основні критерії ефективності вагінального прогестерону оцінювали під час тестового циклу, по-перше, за плазматичними рівнями прогестерону, що вводився на 13, 15 і 21 день щонайменше одного циклу лікування, по-друге, за звичайними гістологічними параметрами дозрівання ендометрія: - датування ендометрія за критеріями Нойса порівняно з ідеальним 28-денним циклом, - оцінка товщини ендометрія за критеріями Brux, - наявність або відсутність асинхронії між стромою та залозами. Протягом наступних циклів перенесення ембріонів: - кількість отриманих вагітностей порівняно з кількістю перенесених ембріонів, - клінічний та біологічний перебіг цих вагітностей, що оцінюється за рівнями в плазмі крові хоріонічного гонадотропіну, естрадіолу та прогестерону, а також під час послідовних ультразвукових досліджень. 2. Вторинними критеріями ефективності вагінального прогестерону є: - біохімічні (дози прогестерону в ендометрії, рівень активності естрадіол 17β- дегідрогенази – ферментативного маркера активності прогестерону), - імуногістохімічні (рівень цитоплазматичних та ядерних рецепторів ендометрія до естрадіолу та прогестерону).
17. Критерії оцінки безпеки	Місцева та загальна переносимість, а також побічні ефекти.
18. Статистичні методи	Не повідомляється.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані відсутні.
20. Результати ефективності	*Рівень прогестерону в плазмі крові* Подібні до тих, що отримують при активності жовтого тіла під час нормального менструального циклу. *Рівень прогестерону в ендометрії* Порівнянний з фізіологічними внутрішньотканинними рівнями, що спостерігаються під час лютеїнової фази нормального овуляторного менструального циклу. *Біопсія ендометрія* Забір зразків на 21-й або 22-й день циклу лікування оцінюється як типовий на 21 (± 2) день нормального менструального циклу у 18 з 22 пацієнток. *Перенесення ембріонів*

ТОВ «КРАПІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

	З 32 перенесень, здійснених під час попередніх циклів (доповнення тією самою комбінацією гормонів), було отримано 11 вагітностей (коефіцієнт вагітностей/перенесення 34 %). У 3 пацієнток сталися спонтанні викидні, 6 інших народили, в тому числі 1 жінка – здорову двійню, 2 пацієнтки перебували на завершальній стадії вагітності на момент закінчення дослідження.
21. Результати безпеки	Пацієнтки не повідомляли про місцеву непереносимість (вагінальний свербіж та/або маслянисті виділення та/або дискомфорт в області тазу). Побічних ефектів під час лікування не зареєстровано та не спостерігалося.
22. Висновок (заключення)	1. Додавання черезшкірного естрадіолу до інтравагінально застосованого прогестерону ефективно призводить до секреторного дозрівання ендометрія (біологічні, імунологічні та гістологічні маркери) у 80–90 % випадків (18 з 21). 2. Сприйнятливість ендометрія до імплантації ембріона напряму залежить від секреторних змін ендометрія (індукованих вагінальним прогестероном), підготовлених введеним у достатніх дозах 17β-естрадіолом. 3. Отримання задовільної частоти настання вагітності (у 34 % випадків переносу ембріонів) стало можливим у жінок з нефункціонуючими яєчниками завдяки цій заміні гормонів у належних дозах.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

Представник Заявника
Бурцева І.Ю.

УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * М. КИЇВ * УКРАЇНА
«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetic modelling of two different regimes of oral progesterone administration: three times–a-day 200 mg progesterone and twice-a-day 300 mg progesterone
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Period of the clinical trial	Date: 25.06.2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Not applicable.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of the present *in silico* study was to model the pharmacokinetic (PK) properties of multiple oral dosing of two different dosage regimens of new formulations of Besins' Utrogestan®, namely twice-a-day 300 mg progesterone and three times-a-day 200 mg progesterone.
11. Design of the clinical trial	The pharmacokinetic modelling was performed using the pharmacokinetic data analysis and modelling software PK Solutions, V 2.0, applying the "data setup and stripping protocol" by Summit Research Services, Montrose, Colorado, USA (www.summitpk.com).
12. Main inclusion criteria	Not applicable.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Utrogestan®, namely twice-a-day 300 mg progesterone and three times-a-day 200 mg progesterone.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy evaluation criteria	The basic PK parameters of Utrogestan after single oral dosing were derived from primary data, namely the plasma concentrations over time of Utrogestan as established in the study "Randomized 2-way cross-over, bioequivalence study of progesterone 100 mg capsule and Utrogestan 100 mg capsule administered as 2 x 100 mg capsule in healthy subjects under fasting conditions" by Anapharm Canada on behalf of Besins Healthcare (project no. 01272), 2002.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

<table>
<tr><td></td><td>The present modelling is thus under the assumption that the progesterone PK characteristics are linear between single doses of 200 mg and 300 mg.
Based on the PK parameters derived from single oral dosing, the PK profiles and parameters of two different dose regimes were modelled using the "Multiple Dose PK Parameters" modelling feature of the PK solutions software.</td></tr>
<tr><td>17. Safety evaluation criteria</td><td>Not applicable.</td></tr>
<tr><td>18. Statistical methods</td><td>Not applicable.</td></tr>
<tr><td>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</td><td>Not applicable.</td></tr>
<tr><td>20. Efficacy results</td><td>Both regimes reach steady state conditions, thus do not exhibit concentration accumulation features. The maximal and minimal steady state concentrations [$C_{ss(max)}$ and $C_{ss(min)}$] are comparable for both regimens and the average steady state concentrations are identical [Css (ave) (area)], which is an indicator that the area-under-the curve at steady sate is similar.
The Table below provides with an overview of relevant steady state PK parameters:
<table>
<tr><th>A: 3 × 200 mg ng/ml</th><th>B: 2 × 300 mg ng/ml</th><th>Ratio A:B %</th></tr>
<tr><td>Css(max)</td><td>42.8</td><td>53.9</td><td>79.4</td></tr>
<tr><td>Css(min)</td><td>22.0</td><td>17.9</td><td>122.9</td></tr>
<tr><td>Css (max)- Css(min)</td><td>20.8</td><td>36.1</td><td>57.6</td></tr>
<tr><td>Css (ave) (area)</td><td>36.7</td><td>36.7</td><td>100.0</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>21. Safety results</td><td>The differences in maximal steady state concentrations may have an impact on the safety profile of the new formulations, but given the facts that the differences are small and critical, i.e. toxicologically relevant plasma concentrations are not reached, they are not likely to be of clinical relevance.</td></tr>
<tr><td>22. Conclusion</td><td>Based on the assumption of linearity of PK characteristics between oral dosing of 200 mg and 300 mg progesterone, the present in silico modelling allows to assume that the two dosage regimens of progesterone may well be bioequivalent in a clinical multiple dosage regimen.</td></tr>
</table>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Besins Healthcare S.A.

Hannah McKenzie, Regualtory Affairs Associate Director

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 01 June 2023 | 11:03:16 AM BST
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Моделювання фармакокінетики прогестерону при пероральному застосуванні у двох різних режимах: 200 мг тричі на добу та 300 мг двічі на добу.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата: 25.06. 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Не застосовне.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження *in silico* було моделювання фармакокінетичних (ФК) властивостей при багаторазовому пероральному прийомі нових форм препарату Утрожестан® виробництва компанії Безен у двох різних режимах дозування, а саме 300 мг прогестерону двічі на добу та 200 мг прогестерону тричі на добу.
11. Дизайн клінічного випробування	Фармакокінетичне моделювання проводили за допомогою аналізу фармакокінетичних даних і програмного забезпечення для моделювання PK Solutions версії 2.0 із застосуванням «протоколу налаштування та видалення даних» компанії Summit Research Services, Монтроз, Колорадо, США (www.summitpk.com).
12. Основні критерії включення	Не застосовне.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Утрожестан®, а саме 300 мг прогестерону двічі на добу та 200 мг прогестерону тричі на добу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	Основні параметри ФК препарату Утрожестан після одноразового перорального прийому були отримані з первинних даних, а саме даних щодо динаміки концентрацій препарату Утрожестан у плазмі крові, визначених у дослідженні «Рандомізоване 2-стороннє перехресне дослідження біоеквівалентності прогестерону 100 мг у капсулах та препарату Утрожестан 100 мг у капсулах, застосованих 2 рази на добу по 100 мг здоровим добровольцям натще», проведеному компанією

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

<table>
<tr><td></td><td>Анафарм (Канада) за дорученням компанії Безен Хеалскеа (проєкт № 01272), 2002 рік.
Дане моделювання грунтується на припущенні, що характеристики ФК прогестерону є лінійними між разовими дозами 200 мг та 300 мг.
На підставі параметрів ФК, отриманих при одноразовому пероральному прийомі, були змодельовані профілі та параметри ФК для двох різних режимів дозування за допомогою функції моделювання «Параметри ФК при багаторазовому введенні» програмного забезпечення PK Solutions.</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Не застосовне.</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Не застосовне.</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Не застосовне.</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>При застосуванні обох режимів досягається рівноважний стан, тобто відсутні ознаки накопичення концентрацій. Максимальні та мінімальні концентрації в рівноважному стані [$C_{ss(max)}$ і $C_{ss(min)}$] є порівнянними для обох режимів, а середні концентрації в рівноважному стані однакові [$C_{ss\ (ave)}$ (площа)], що є показником того, що площа під кривою в рівноважному стані є подібною.
У таблиці нижче наведено огляд відповідних параметрів ФК у рівноважному стані:
<table>
<tr><th>A: 3 × 200 мг нг/мл</th><th colspan="2">B: 2 × 300 мг нг/мл</th><th>Відношення A:B %</th></tr>
<tr><td>$C_{ss(max)}$</td><td>42,8</td><td>53,9</td><td>79,4</td></tr>
<tr><td>$C_{ss(min)}$</td><td>22,0</td><td>17,9</td><td>122,9</td></tr>
<tr><td>$C_{ss\ (max)} - C_{ss(min)}$</td><td>20,8</td><td>36,1</td><td>57,6</td></tr>
<tr><td>$C_{ss\ (ave)}$ (площа)</td><td>36,7</td><td>36,7</td><td>100,0</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>Відмінності в максимальних концентраціях у рівноважному стані можуть впливати на профіль безпеки нових препаратів, але з огляду на те, що ці відмінності невеликі і не є критичними, тобто токсикологічно значущі концентрації в плазмі крові не досягаються, вони навряд чи матимуть клінічне значення.</td></tr>
<tr><td>22. Висновок (заключення)</td><td>Виходячи з припущення про лінійність характеристик ФК між пероральними дозами 200 мг і 300 мг прогестерону, представлене моделювання in silico дає можливість припустити, що два режими дозування прогестерону цілком можуть бути біоеквівалентними в клінічному режимі багаторазового дозування.</td></tr>
</table>

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хеалскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Представник заявника
Бурцева І.Ю.

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В

Clinical Trial Report No. 6

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study on transvaginal availability of progesterone comparing a capsule and a gel in a young healthy women. Protocol No.: MKL 2790
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From June 1998 till October 1998.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects. Actual: 25 subjects entered 24 subjects completed
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of the study was to compare the plasma bioavailability of progesterone from one 200 mg Utrogestan capsule and 1.125 g of Crinone 8% gel, both administered vaginally. The secondary objective was to evaluate safety.
11. Design of the clinical trial	Single-centre, open-label study, randomized, crossover study.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy women, Caucasians, aged 18 to 45 years. 2. Physically and mentally healthy subjects. 3. Normal body weight in relation to height according to Broca: $weight_{kg}/(height_{cm} - 100) = 0.8$ to 1.25. 4. Informed consent signed by the subject. 5. Oral contraception: any combination of an estradiol analogue and progestin, no minipills, no sequential formulations. 6. Serum progesterone < 0.3 ng/ml on two different days in the pre-study examination, between day 4 and 18 of the preceding pill-intake cycle. 7. Exclusion of pregnancy by negative urine β-human chorionic gonadotropin (β-HCG) results at the admission to the clinic prior to each treatment period. 8. The subject is co-operative and available for the entire study. 9. Abstinence from alcohol for 36 hours prior to each administration.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Utrogest® 200 Dosage form: capsule Active substance: progesterone Strength: 200 mg Method of administration: 1 capsule was administered vaginally
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Name: Crinone® 8% Dosage form: gel Active substance: progesterone

ТОВ "УКРАЇНА ЛТД" Ідентифікаційний код 38002596 №1
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

	Strength: 90 mg per dose (1.125 g) Method of administration: 1.125 g was administered vaginally
15. Concomitant therapy	All contraceptives containing a combination of ethinyl estradiol with a progestin were allowed. The investigator might have used the following drugs for treatment of adverse events: paracetamol, acetylsalicylic acid.
16. Efficacy evaluation criteria	From the concentration-time courses of progesterone the following variables were calculated: area under the plasma concentration-time curve $AUC_{0-\infty}$, highest concentration determined in the measuring interval (C_{max}), time at which C_{max} occurs (t_{max}), apparent terminal rate constant (λ_z), apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) each variable adjusted to endogenous progesterone.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs) were characterized by type, start, duration, intensity and causality (as judged by investigating physician). Laboratory variables and vital signs were measured at the end of the study and an electrocardiogram was performed.
18. Statistical methods	**Pharmacokinetic variables** *Descriptive statistics* The arithmetic mean, and for concentration related variables also the geometric mean, the standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), absolute minimum and maximum, and median were reported for each variable. *Analysis of variance* ANOVA were performed on all variables except for t_{max}. The effects considered in the ANOVA model were: treatment, sequence, study period, and subject within sequence. For AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ the parametric point estimators for the ratio and the shortest 90% confidence intervals were calculated using the LS means and the root of residual mean squares from the ANOVA of log-transformed data with subsequent exponential transformation. For t_{max} the non-parametric point estimator and the non-parametric 90% confidence intervals for the expected treatment differences were calculated according to the Mann/Whitney/Wilcoxon statistics using the untransformed data. **Safety variables** Frequency tables were calculated by treatment for types and intensities of adverse events.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All subjects were non-pregnant Caucasian females with mean age (SD) 27.8 (4.8) years.
20. Efficacy results	Twenty-four subjects entered and completed the study according to the protocol. But only 23 were eligible for the pharmacokinetic evaluation as in one subject no progesterone could be detected after the reference formulation (treatment b). For the total measurement interval, the AUC_{0-tz} (a: 268.2 ng/ml*h, b: 182.8 ng/ml*h) indicate a 47% higher bioavailability of progesterone after the test treatment. The treatments did not differ with respect to the measured peak concentrations C_{max} (a: 6.79 ng/ml, b: 6.54 ng/ml) and $C_{\delta max}$ (a: 6.64 ng/ml, b: 6.43 ng/ml). The treatments showed, however, pronounced differences with respect to the time of the occurrence of the peak concentrations. The median of t_{max} for treatment a was

«КРАТІЯ ЛТД»
ідентифікаційний код
38002596

	35.53 h and for treatment b 10.00 h. The apparent terminal rate constant and the pharmacokinetic variables derived from it could be determined only in 2/3 of the subjects after treatment a. In 1/3 of the subjects the concentrations remained elevated or showed even an increase 96 h after application. The observational interval thus was not sufficient to estimate λ in these subjects. The geometric mean for the apparent terminal half-life was higher after treatment b (15.48 h) than after treatment a (12.47 h). It must, however, be kept in mind that the latter value is biased as $t_{1/2}$ could not be determined in the subjects with a slow elimination.
21. Safety results	All 25 subjects enrolled and treated were included in the safety evaluation. Altogether 24 of 25 subjects treated in the study reported 80 AEs: 17 subjects reported 34 AEs after treatment a and 21 subjects reported 46 AEs after treatment b. The most frequent AEs were: tiredness (13 and 16 events), headache (5 and 8 events), nausea (3 and 3 events) and vertigo (2 and 2 events after administration of treatment of a and b, respectively). In addition, common cold, heat sensation and vomiting were observed 3 times and abdominal pain, fluor vaginalis and weakness 2 times, respectively, whereas all other events occurred in one case only. The causalities of the AEs with regard to the study medication were labelled as possible in 63 and as probable/likely in 2 cases, as unlikely or conditional unclassified in 15 events. The intensity was mild in 36, moderate in 42 and severe in 2 (pelvic cramps, vomiting) events. No AE had to be classified as serious. Only one subject had an adverse event that had not resolved by the end of the study, namely an increase in facial hair growth starting approximately one week after starting the treatment a (Utrogestan) but only reported at the final examination. Retrospectively determined pre-study serum androgen levels were found to be at the upper end of the normal range. The event was managed by changing the subject's contraceptive drug and a depilatory cream. This event was considered unlikely to be related to study treatment. A certain tendency for a more frequent occurrence of AEs after administration of treatment b compared to treatment a was observed. There were no significant changes in laboratory variables, vital signs or electrocardiographic parameters during the study.
22. Conclusion	The pharmacokinetic data contributed by this study demonstrate that one vaginal capsule containing 200 mg progesterone have a higher bioavailability than a dose of Crinone® gel containing 90 mg progesterone. After the capsule almost 50% more progesterone was available than after the gel application. It is concluded that under practical conditions the bioavailability of progesterone from a vaginal capsule with 200 mg progesterone will be therapeutically at least equivalent to that from a vaginal gel with 90 vg progesterone.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 diciembre 2023 | 9:56:59 AM CET
6D98AB5A3E064239A8FA181E50D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

Звіт про клінічне випробування № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження порівняння капсул та гелю щодо трансвагінальної доступності прогестерону в молодих здорових жінок. Протокол № MKL 2790
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З червня 1998 року по жовтень 1998 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24. Фактична: 25 включено, 24 завершили.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було порівняти біодоступність прогестерону в плазмі крові з однієї капсули 200 мг препарату Утрожестан та 1,125 г гелю Кринон 8 %, які вводили вагінально. Вторинною метою була оцінка безпеки.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите рандомізоване перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	1. Здорові жінки європеоїдної раси віком 18–45 років. 2. Фізично та психічно здорові учасниці. 3. Нормальна маса тіла по відношенню до зросту за Брока: маса тіла (кг) / (зріст (см) - 100) = від 0,8 до 1,25. 4. Підписана інформована згода. 5. Оральна контрацепція: будь-яка комбінація аналога естрадіолу та прогестину, без міні-пілі, без препаратів із послідовним застосуванням. 6. Прогестерон у сироватці крові < 0,3 нг/мл у два різні дні перед дослідженням, між 4 і 18 днями циклу, що передував прийому таблеток. 7. Виключення вагітності на підставі негативних результатів аналізу сечі на β-хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) при зверненні в клініку перед кожним періодом лікування. 8. Учасниці є контактними та доступними впродовж усього дослідження. 9. Утримання від вживання алкоголю протягом 36 годин перед кожним введенням.

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Мінаєва Н.В.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Утрожестан® 200 Лікарська форма: капсули Діюча речовина: прогестерон Дозування: 200 мг Спосіб застосування: 1 капсула інтравагінально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Кринон® 8 % Лікарська форма: гель Діюча речовина: прогестерон Дозування: 90 мг у дозі (1,125 г гелю) Спосіб застосування: 1,125 г гелю інтравагінально
15. Супутня терапія	Були дозволені всі контрацептиви, що містять комбінацію етинілестрадіолу з прогестином. Для лікування небажаних явищ дослідник міг використовувати такі препарати: парацетамол, ацетилсаліцилова кислота.
16. Критерії оцінки ефективності	На основі кривих «концентрація – час» прогестерону були розраховані наступні змінні: площа під кривою «концентрація у плазмі крові – час» ($AUC_{0-\infty}$), найвища концентрація, визначена в інтервалі вимірювання (C_{max}), час досягнення C_{max} (t_{max}), уявна константа кінцевого виведення (λz), уявний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$). Кожну змінну коригували за ендогенним прогестероном.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища характеризувалися за типом, початком, тривалістю, інтенсивністю та причинним зв'язком (за оцінкою лікаря-дослідника). Наприкінці дослідження вимірювали лабораторні показники та показники життєво-важливих функцій, а також виконували електрокардіограму.
18. Статистичні методи	**Фармакокінетичні змінні** *Описова статистика* Для кожної змінної розраховували середнє арифметичне, а для змінних, пов'язаних з концентрацією, також середнє геометричне, стандартне відхилення (СВ), коефіцієнт варіації (КВ), абсолютні мінімум і максимум та медіану. *Дисперсійний аналіз (ANOVA)* ANOVA було проведено для всіх змінних, окрім t_{max}. Ефекти, що розглядалися в моделі ANOVA, були такими: лікування, послідовність, період дослідження та суб'єкт в межах послідовності. Для AUC, C_{max} і $t_{1/2}$ параметричні точкові оцінки відношення та найкоротші 90 % довірчі інтервали були розраховані з використанням середньоквадратичних середніх значень і кореня залишкових середніх квадратів з ANOVA лог-трансформованих даних з подальшим експоненціальним перетворенням. Для t_{max} непараметрична точкова оцінка та непараметричні 90 % довірчі інтервали для очікуваних відмінностей у лікуванні були розраховані відповідно до статистичних методів Манна/Уітні/Вілкоксона з використанням неперетворених даних. **Змінні безпеки**

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Мікаурі Н.В.

	Таблиці з даними про частоту були розраховані за видами лікування для типів та інтенсивності небажаних явищ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі досліджувані були невагітними жінками європеоїдної раси із середнім віком (СВ) 27,8 (4,8) року.
20. Результати ефективності	Двадцять чотири учасниці були включені до дослідження та завершили його відповідно до протоколу. Але тільки у 23 учасниць дані придатні для фармакокінетичної оцінки, оскільки в однієї учасниці не було виявлено прогестерону після застосування референтного препарату (лікування b). Для загального інтервалу вимірювання $AUC_{0\text{-}tz}$ (a: 268,2 нг/мл*год, b: 182,8 нг/мл*год) вказують на 47 % вищу біодоступність прогестерону при досліджуваному лікуванні. За виміряними максимальними концентраціями C_{max} (a: 6,79 нг/мл, b: 6,54 нг/мл) та $C_{\delta max}$ (a: 6,64 нг/мл, b: 6,43 нг/мл) препарати не відрізнялися. Однак, лікування продемонстрували чітко виражені відмінності щодо часу досягнення максимальних концентрацій. Медіана t_{max} для лікування a становила 35,53 год, а для лікування b – 10,00 год. Уявна константа кінцевого виведення та похідні від неї фармакокінетичні змінні могли бути визначені лише у 2/3 учасниць після лікування a. У 1/3 учасниць концентрації залишалися підвищеними або навіть зростали через 96 годин після застосування. Таким чином, інтервал спостереження був недостатнім для оцінки λ у цих учасниць. Середнє геометричне значення уявного кінцевого періоду напіввиведення було вищим після лікування b (15,48 год), ніж після лікування a (12,47 год). Слід, однак, мати на увазі, що останнє значення є зміщеним, оскільки $t_{1/2}$ не можна було визначити в учасниць із повільним виведенням.
21. Результати безпеки	Всі 25 учасниць, які були включені до дослідження та отримували лікування, були включені в оцінку безпеки. Загалом, 24 із 25 учасниць, які отримували лікування у дослідженні, повідомили про 80 небажаних явищ: 17 учасниць повідомили про 34 небажані явища після лікування a та 21 учасниця повідомив про 46 небажаних явищ після лікування b. Найчастішими небажаними явищами були: втома (13 та 16 випадків), головний біль (5 та 8 випадків), нудота (3 та 3 випадки) та вертиго (2 та 2 випадки після застосування лікування a та б відповідно). Крім того, застуда, відчуття жару та блювання спостерігали по 3 рази, а біль у животі, вагінальні виділення та слабкість – по 2 рази, тоді як всі інші явища спостерігали по 1 разу. Причинний зв'язок небажаних явищ із досліджуваним препаратом, був визначений як можливий у 63 випадках, ймовірний/вірогідний – у 2 випадках, малоймовірний або умовно некласифікований – у 15 випадках. За інтенсивністю явища були легкими у 36, помірними у 42 та тяжкими у 2 (тазові спазми,

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Мінаєвіс Н.В.

	блювання) випадках. Жодне з небажаних явищ не було класифіковане як серйозне. Лише в однієї учасниці спостерігали небажане явище, що не зникло до кінця дослідження, а саме – посилення росту волосся на обличчі, що почалося приблизно через тиждень після початку лікування (утрожестан), але про яке було повідомлено лише під час заключного обстеження. Ретроспективно визначені рівні андрогенів у сироватці крові до початку дослідження були на рівні верхньої межі норми. Це явище вдалося усунути шляхом заміни контрацептивного препарату та застосування крему для депіляції. Ця подія вважається малоймовірно пов'язаною з досліджуваним лікуванням. Спостерігали певна тенденція до більш частого виникнення небажаних явищ після застосування лікування b порівняно з лікуванням a. Під час дослідження не було виявлено суттєвих змін лабораторних показників, показників життєво важливих функцій або електрокардіографічних параметрів.
22. Висновок (заключення)	Фармакокінетичні дані, отримані у цьому дослідженні, демонструють, що одна вагінальна капсула, що містить 200 мг прогестерону, має вищу біодоступність, ніж доза гелю Кринон®, що містить 90 мг прогестерону. Після застосуванні капсули було доступно майже на 50 % більше прогестерону, ніж після застосування гелю. Зроблено висновок, що у практичних умовах біодоступність прогестерону з вагінальної капсули з 200 мг прогестерону буде терапевтично принаймні еквівалентною біодоступності вагінального гелю з 90 мг прогестерону.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Мінкурс Н.В.

Clinical Trial Report No. 7

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Comparison of bioavailability and progesterone metabolism after single vaginal or oral progesterone dosings. Study in 18 healthy childbearing potential female volunteers. Protocol No.: 98 U200 01
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 18 March 1998 till 15 October 1998.
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 18 subjects. Actual: 18 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To compare the bioavailability and progesterone metabolism after single oral or vaginal 200 mg progesterone capsules administrations (i.e. 200 mg or 400 mg dosing)
11. Design of the clinical trial	An open controlled, randomized, cross-over without therapeutic benefit for subjects.
12. Main inclusion criteria	Healthy female volunteers aged between 18 and 40 years, without any wish of pregnancy, with negative β-HCG before treatment administration; childbearing potential subject with regular menstrual cycles, with other contraceptive modes except oestroprogestatives, with body weight and height within 15% from the reference values (Lorentz index), with negative HIV and HCV serology, negative HBs serum antigen and negative anti-HbC Ig G antibodies.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Treatment A: 1 capsule of Utrogestan containing 200 mg of progesterone by oral route, with 100 mL of water. Treatment B: 1 capsule of Utrogestan containing 200 mg of progesterone, by vaginal route. Treatment C: 2 capsules of Utrogestan, containing 200 mg of progesterone, by vaginal route.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	No concomitant medication were allowed within the period of time from the screening examination to 36 hours (for treatment A) or 106 hours (for treatments B and C) after last administration.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic analysis: Following each administration of Utrogestan, plasma pharmacokinetic parameters, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $T_{1/2z}$, and $AUC_{0-\infty}$, characteristic of progesterone, 5α- and

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	5β-pregnanolone, 5α- and 5β-pregnanedione were calculated by non-compartmental analysis.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs) observed in a subject in the course of clinical study.
18. Statistical methods	Values of concentrations, as well as those of pharmacokinetic parameters are presented individually and summarized by descriptive statistics as arithmetic mean, standard deviation (SD) and standard error of mean (SEM). Median, range (minimum and maximum values) and sample size (N) are also given.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	This study was carried out in 18 healthy female volunteers, with age between 22 and 40 years (mean ± SD: 29.3 ± 5.5 years).
20. Efficacy results	After single oral administration of 200 mg of progesterone, mean (± SEM) C_{max} and AUC_{0-t} values of progesterone are respectively equal to 88.75 (± 27.62) ng/mL and 114.45 (± 32.82) ng.h/mL. After single administration of 200 mg of progesterone by vaginal route, mean (± SEM) C_{max} and AUC_{0-t} values of progesterone are respectively equal to 10.12 (± 0.62) ng/mL and 359.96 (± 44.26) ng.h/mL and after single administration of 400 mg of progesterone by vaginal route, they are respectively equal to 11.62 (± 0.72) ng/mL and 462.38 (± 52.82) ng.h/mL. After single oral administration, 5α-pregnanedione has the highest level of concentration (C_{max} = 204.65 ± 46.71 ng/mL and AUC_{0-t} = 321.22 ± 48.48 ng.h/mL) and 5β-pregnanedione the lowest (C_{max} = 9.35 ± 2.52 ng/mL and AUC_{0-t} = 9.35 ± 2.33 ng.h/mL). After single vaginal administration, progesterone has the highest level of concentration. After single administration of 200 mg of progesterone by oral route, C_{max} of 5α-pregnanolone are between 7.48 and 98.69 ng/mL and C_{max} of 5α-pregnanedione are between 8.36 and 586.06 ng/mL, while after administration of the same dose by vaginal route C_{max} of 5α-pregnanolone are between BLQ and 1.79 ng/mL and C_{max} of 5α-pregnanedione are between 0.82 and 2.38 ng/mL. After single administration of 200 mg of progesterone by oral route, C_{max} of 5β-pregnanolone are ranging between 2.63 and 106.81 ng/mL and C_{max} of 5β-pregnanedione are ranging between 0.12 and 34.83 ng/mL, when these metabolites were, in most of subjects, never quantified after administration of Utrogestan by vaginal route. The metabolism of progesterone is significantly more important after oral administration than after vaginal administration of Utrogestan.
21. Safety results	No biological adverse event was reported during the study, but nearly all subjects had metrorragia after treatment C and sometimes treatment B.
22. Conclusion	The comparison of main pharmacokinetic parameters (C_{max}, AUC_{0-t}) of progesterone and its metabolites after vaginal administration of 1 and 2 capsules of Utrogestan allows to see a phenomen of saturation between dosage of 200 and 400 mg of progesterone (even if C_{max} as well as AUC of progesterone and its metabolites, observed after administration of two 200 mg capsules

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	of Utrogestan are slightly higher than the ones observed after administration of one 200 mg capsule of Utrogestan).

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 dicembre 2023 | 9:37:09 AM CET
6D95AB5A3E064239A9FA181E50D633AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження порівняння біодоступності та метаболізму прогестерону після одноразового вагінального або перорального застосування. Дослідження за участю 18 здорових жінок-добровольців з наявною здатністю до дітонародження. Протокол № 98 U200 01
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 березня 1998 року по 15 жовтня 1998 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 18. Фактична: 18 .
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та метаболізм прогестерону після одноразового перорального або вагінального застосування прогестерону в капсулах по 200 мг (тобто дозування 200 мг або 400 мг)
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване перехресне дослідження без терапевтичної користі для учасників.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки-добровольці віком від 18 до 40 років, які не мають наміру завагітніти, з негативним тестом на β-ХГЛ до початку лікування; жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом, які застосовують інші методи контрацепції, окрім естропрогестагенів, із масою тіла та зростом у межах 15 % від референтних значень (індекс Лоренца), з негативними результатами серологічних досліджень на ВІЛ та ВГС, негативним HBsAg у сироватці крові та негативним результатом тестування на антитіла Ig G до ВГВ.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування А: Утрожестан, капсули по 200 мг прогестерону, 1 капсула перорально, запити 100 мл. Лікування В: Утрожестан, капсули по 200 мг прогестерону, 1 капсула інтравагінально. Лікування С: Утрожестан, капсули по 200 мг прогестерону, 2 капсули інтравагінально.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не дозволялося приймати будь-які супутні препарати протягом періоду від скринінгового обстеження до 36 годин (для лікування A) або 106 годин (для лікування B і C) після останнього застосування.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичний аналіз: Після кожного застосування препарату Утрожестан за допомогою некомпартментного аналізу розраховували фармакокінетичні параметри плазми, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $T_{1/2z}$ та $AUC_{0-\infty}$, характеристики прогестерону, 5α- та 5β-прегнанолон, 5α- та 5β-прегнандіон.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, які спостерігали в учасниць під час клінічного дослідження.
18. Статистичні методи	Показники концентрацій, а також фармакокінетичних параметрів представлені окремо та узагальнені за допомогою описової статистики у вигляді середнього арифметичного значення, стандартного відхилення (СВ) та стандартної помилки середнього значення (SEM). Також наведено медіану, діапазон (мінімальне та максимальне значення) та розмір вибірки (N).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Це дослідження проводили за участю здорових жінок-добровольців віком від 22 до 40 років (середнє значення ± СВ: 29,3 ± 5,5 року).
20. Результати ефективності	Після одноразового перорального застосування 200 мг прогестерону середні (± SEM) значення C_{max} та AUC_{0-t} прогестерону становили 88,75 (± 27,62) нг/мл та 114,45 (± 32,82) нг.год/мл відповідно. Після одноразового введення 200 мг прогестерону вагінальним шляхом середні (± SEM) значення C_{max} та AUC_{0-t} прогестерону становили 10,12 (± 0,62) нг/мл та 359,96 (± 44,26) нг.год/мл відповідно, а після одноразового введення 400 мг прогестерону вагінальним шляхом ці показники становили 11,62 (± 0,72) нг/мл та 462,38 (± 52,82) нг.год/мл відповідно. Після одноразового перорального застосування концентрація 5α-прегнандіону найвища (C_{max} = 204,65 ± 46,71 нг/мл та AUC_{0-t} = 321,22 ± 48,48 нг.год/мл), а 5β-прегнандіону – найнижча (C_{max} = 9,35 ± 2,52 нг/мл та AUC_{0-t} = 9,35 ± 2,33 нг.год/мл). Після одноразового вагінального введення концентрація прогестерону найвища. Після одноразового застосування 200 мг прогестерону перорально C_{max} 5α-прегнанолону становить від 7,48 до 98,69 нг/мл, а C_{max} 5α-прегнандіону – від 8,36 до 580,06 нг/мл, тоді як після введення тієї ж дози вагінально C_{max} 5α-прегнанолону становить від нижче межі кількісного визначення до 1,79 нг/мл, а C_{max} 5α-прегнандіону – від 0,82 до 2,38 нг/мл. Після одноразового прийому 200 мг прогестерону перорально C_{max} 5β-прегнанолону становила від 2,63 до 106,21 нг/мл, C_{max} 5β-прегнандіону – від 0,12 до 34,83 нг/мл, тоді як ці метаболіти у більшості учасниць ніколи не визначалися після вагінального застосування препарату Утрожестан. Метаболізм прогестерону є

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002501
№1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

	значно важливішим після перорального застосування, ніж після вагінального застосування препарату Утрожестан.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано жодного біологічного небажаного явища, але майже у всіх учасниць спостерігали метрорагію після лікування С, а іноді й після лікування В.
22. Висновок (заключення)	Порівняння основних фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0t}) прогестерону та його метаболітів після вагінального застосування 1 та 2 капсул препарату Утрожестан дає змогу побачити феномен насичення між дозами 200 та 400 мг прогестерону (навіть якщо C_{max}, а також AUC прогестерону та його метаболітів, які спостерігали після застосування двох капсул по 200 мг препарату Утрожестан, дещо вищі, ніж після застосування однієї капсули 200 мг препарату Утрожестан).

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінаурік Н.В.

Clinical Trial Report No. 8

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetic profile of a single vaginal 200 mg dose of micronized progesterone (Utrogestan). Protocol No: DDS 832305.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From March 1993 till May 1993.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Scotland
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects. Actual: 12 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of this study was to assess pharmacokinetic profile of a single 200 mg micronized progesterone (Pg) ovule administered vaginally. A secondary objective was to assess tolerance to this micronized progesterone ovule.
11. Design of the clinical trial	A single-center, open-label study
12. Main inclusion criteria	1. Female 2. Aged 18–40 years 3. Spontaneous normo-ovulatory cycles (minimum 28 days) 4. No concomitant medication (including oral contraceptive pill) for 3 months prior to study 5. Within 15% of ideal weight for height (Metropolitan Life Insurance Company, 1983)
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	200 mg Utrogestan capsules vaginally
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	There was no prior or concomitant therapy during this study.
16. Efficacy evaluation criteria	1. The pharmacokinetic parameters for this study were: - Half life - Area under the concentration-time curve (AUC), maximum observed concentration (C_{max}), CSS, time to observed C_{max} (T_{max}) - Metabolic clearance - Volume of distribution

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНДУРІС

	2. Oestradiol (E2), LH and FSH levels
17. Safety evaluation criteria	1. Adverse events (AEs) 2. Acceptability of treatment
18. Statistical methods	Data from biochemistry and clinical safety parameters were grouped as mean, standard deviation and range. Pharmacokinetic analysis was to be carried out to determine AUC (trapezoidal method) and terminal phase rate constant/half-life: these values would be reported if the following criteria were met: a terminal log-linear phase was discernible, the points used spanned two half-lives and the coefficient of variation of the slope was less than 20%. All pharmacokinetic parameters were expressed as mean ± SEM ± SD.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Subjects were aged 24.7 ± 4.1 years, with height of 165.9 ± 7.5 cm, weight of 63.5 ± 9.5 kg, body mass index of 23.0 ± 2.6 and cycle length of 28.8 ± 1.1 days (mean ± SD).
20. Efficacy results	Mean plasma concentrations of progesterone rose quite slowly over 12 hours, reaching mean levels of about 5 ng/mL, followed by a mean plateau phase to the end of the measurement interval (48 h). Some subjects reached a plateau at about 12 hours, which was maintained up to 44 hours; other subjects showed a progressive rise in progesterone levels throughout the collection period. The mean time to maximum concentration (T_{max}) was 27.5 h, with a range from 12–44 h. There was some inter-individual variability of maximal progesterone concentration, with a range from 3.01 to 12.42 ng/mL (mean 8.14 ng/mL). This unexpected shape of plasma profiles did not allow meaningful pharmacokinetic analysis. It was considered that calculation of AUC would be inappropriate, because the rising and plateau profiles indicated that absorption of progesterone was not complete in most subjects. Half-life was similarly not possible to calculate, because levels had not started to decline by the end of the collection period. For similar reasons, apparent clearance could not be calculated. On inspection of hormone data, two subjects appeared to have prematurely ovulated. After an initial analysis including their data, a second analysis excluded them. There were no treatment withdrawals.
21. Safety results	Five subjects reported vaginal spotting, defined as slight blood discharge passed per vagina, during the post-study interval; six subjects reported irregular bleeding, defined as moderate or heavy blood discharge during the same interval. Three of these latter subjects also had spotting. None of the subjects presented with cyclic regular bleeding before the end of the study. All subjects found the application easy to use, with an overall impression of good or excellent. All of these women would have been willing to comply with it if such therapy were recommended.
22. Conclusion	This investigation has shown that micronized progesterone, administered via the vaginal route (200 mg Utrogestan capsules), is well tolerated in healthy female subjects. Progesterone appears to be well absorbed by vaginal mucosa and showed a remarkably prolonged plateau plasma level profile, from 12 to 48 hours after treatment. There was some inter-individual variability in maximal concentrations.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

	Calculation of area under the curve and half-life proved not to be feasible, because the rising shape of the curve during the period of observation precluded half-life determination and meaningful AUC measurements.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 diciembre 2023 | 9:37:15 AM CET
6D95AB5A3E064239A9FA181E60D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетичний профіль одноразової вагінальної дози 200 мг мікронізованого прогестерону (Утрожестан). Протокол № DDS 832305.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З березня 1993 року по травень 1993 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Шотландія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12. Фактична: 12.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка фармакокінетичного профілю одноразової інтравагінальної дози 200 мг мікронізованого прогестерону. Вторинною ціллю була оцінка переносимості мікронізованого прогестерону при вагінальному застосуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	1. Жінки. 2. Вік 18–40 років. 3. Спонтанні нормоовуляторні цикли (мінімум 28 днів) 4. Відсутність супутнього прийому ліків (включаючи оральні контрацептиви) протягом 3 місяців до початку дослідження 5. Маса тіла в межах 15% від ідеальної для даного зросту (Компанія зі страхування життя Metropolitan/Metropolitan Life Insurance Company, 1983 рік).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Утрожестан, капсули, 200 мг Вагінально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Під час цього дослідження не було попередньої або супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	1. Фармакокінетичні параметри для цього дослідження були такими:

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002596

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

	- Період напіввиведення; - Площа під кривою «концентрація-час» (AUC), максимальна спостережувана концентрація (C_{max}), C_{SS}, час до спостережуваної C_{max} (T_{max}); - Метаболічний кліренс; - Об'єм розподілу. 2. Рівні естрадіолу (Е2), ЛГ та ФСГ.
17. Критерії оцінки безпеки	1. Небажані явища. 2. Прийнятність лікування.
18. Статистичні методи	Дані з біохімії та клінічних параметрів безпеки групували як середнє значення, стандартне відхилення та діапазон. Фармакокінетичний аналіз проводили для визначення AUC (трапецієподібний метод) та константи швидкості виведення у кінцевій фазі/періоду напіввиведення. Ці значення повідомлялися, якщо виконувалися наступні критерії: була помітна кінцева лог-лінійна фаза, використовувані точки охоплювали два періоди напіввиведення, а коефіцієнт варіації нахилу був менше 20 %. Усі фармакокінетичні параметри виражали як середнє значення, ± SEM, ± СВ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік учасниць становив 24,7 ± 4,1 року, зріст – 165,9 ± 7,5 см, маса тіла – 63,5 ± 9,5 кг, індекс маси тіла – 23,0 ± 2,6, тривалість циклу – 28,8 ± 1,1 дня (середнє значення ± СВ).
20. Результати ефективності	Середні концентрації прогестерону в плазмі крові зростали досить повільно протягом 12 годин, досягаючи середнього рівня близько 5 нг/мл, після чого була фаза плато до кінця інтервалу вимірювання (48 годин). У деяких учасниць рівень прогестерону досягав плато приблизно через 12 годин і утримувався до 44 годин; у інших – рівень прогестерону прогресивно зростав протягом усього періоду забору зразків. Середній час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становив 27,5 години з діапазоном 12–44 год. Спостерігалася певна міжіндивідуальна варіабельність максимальної концентрації прогестерону з діапазоном від 3,01 до 12,42 нг/мл (середнє значення 8,14 нг/мл). Така несподівана форма плазмових профілів не дала змоги провести повноцінний фармакокінетичний аналіз. Було вирішено, що розрахунок AUC буде недоцільним, оскільки висхідні та плато профілі вказували на те, що всмоктування прогестерону не було повним у більшості учасниць. Період напіввиведення також неможливо було розрахувати, оскільки рівні не почали знижуватися до кінця періоду збору зразків. З аналогічних причин неможливо було розрахувати видимий кліренс. При перевірці гормональних даних у двох учасниць виявили передчасну овуляцію. Після первинного аналізу, що включав ці дані, при повторному аналізі їх дані були виключені.. Випадків відміни лікування не було.
21. Результати безпеки	П'ять учасниць повідомили про вагінальні кров'янисті виділення, які визначалися як незначні кров'янисті виділення з піхви в період після дослідження; шість учасниць повідомили про нерегулярні

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.

	кровотечі, які визначалися як помірні або сильні кров'янисті виділення в той самий період часу. У трьох з цих останніх учасниць також з'явилися кров'янисті виділення. Жодна з учасниць не мала циклічні регулярні кровотечі до кінця дослідження. Всі учасниць вважали застосування простим, а загальне враження від нього було добрим або відмінним. Всі ці жінки були б готові застосовувати лікування, якби така терапія була рекомендована.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження показало, що мікронізований прогестерон при інтравагінальному застосуванні (Утрожестан, капсули, 200 мг), добре переноситься здоровими жінками. Прогестерон добре всмоктується слизовою оболонкою піхви та демонструє надзвичайно тривалий профіль плато рівня в плазмі крові від 12 до 48 годин після початку лікування. Спостерігалася деяка міжіндивідуальна варіабельність максимальних концентрацій. Розрахунок площі під кривою та періоду напіввиведення виявився неможливим, оскільки висхідна форма кривої протягом періоду спостереження унеможливлювала визначення періоду напіввиведення та значущі вимірювання AUC.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідан з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 9

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	UTROGESTAN. Pharmacokinetic study No. 1: 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	A study was performed in the years 1983/84. The study lasted five days, starting on the second day of the menstrual cycle of each woman.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of study participants	Planned: 5 healthy women. Actual: 5 healthy women.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The present study was designed to assess the pharmacokinetics of progesterone when orally administered under specific galenic formulation of Utrogestan.
11. Design of the clinical trial	A single center, open study
12. Main inclusion criteria	Normal women, staff nurses, volunteered to participate in the study. All had regular menstrual cycles, no hormonal or any other treatment and no digestive or renal disease.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	One capsule of Utrogestan (100 mg of oral progesterone) was absorbed twice daily at 8 a.m. and 8 p.m. for five consecutive days (Day 1 to Day 5).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	There was no concomitant therapy during this study.
16. Efficacy evaluation criteria	The changes in progesterone plasma levels and in urinary pregnanediol have been determined during the first and the fifth days of ingestion of Utrogestan twice daily (200 mg progesterone/day)
17. Safety evaluation criteria	Not applicable
18. Statistical methods	None
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Five normal women, staff nurses, volunteered to participate in the study. Their ages ranged from 25 to 38 years (mean age: 29), and their weight from 53 to 67 kg (mean weight 59 kg).
20. Efficacy results	The pre-treatment concentrations (8 a.m. (1) on the first day were within the normal range for early follicular phase (0.19 to 1.61 ng/mL, mean: 0.57 ng/mL).

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1 м. КИЇВ УКРАЇНА

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	After the first administration of 1 capsule of Utrogestan at 8 a.m., the time to maximum progesterone concentration in the blood (T_{max}) is between 3 and 8 hours with a mean of 4.40 hours. After the second administration at 8 p.m. on the evening of the first day of treatment, the T_{max} is 2.40 hours. On the fifth day of treatment, T_{max} is 1.6 hours in the morning and 3.4 hours in the evening. After the first administration of 1 capsule of Utrogestan, the maximum concentration of progesterone (C_{max}) reaches a mean of 10.7 ng/mL (3.4 to 21). After the second administration at 8 p.m. in the evening of the first day of treatment, C_{max} is 21.7 ng/mL. On the fifth day of treatment, C_{max} is 15.3 ng/mL in the morning and 16.1 ng/mL in the evening. After the first administration of 1 capsule of Utrogestan, the area under the plasma level time curve (AUC) at 12 hours is 30.8 (16.7 to 50.9). After the second administration at 8 p.m. in the evening of the first day of treatment, the AUC is 58.8 (38.6 to 90.3). On the fifth day of treatment, the AUC is 52.9 in the morning and 57.3 in the evening. The AUC after the first administration is significantly lower ($p < 0.05$) than the AUC after the second administration. This second administration on the first day achieves a steady state and the AUC show no significant change during the fifth day of treatment. During the fifth day of treatment, the minimal concentration of progesterone decreases to a mean of 1.17 ng/mL (0.5 to 1.5) between 8 and 11 p.m.
21. Safety results	Not applicable
22. Conclusion	Progesterone when administered orally under the specific galenic formulation of Utrogestan induces a striking increase in plasma progesterone levels. This increase reaches plasma levels superior to 5 ng/mL several hours each day thus consistant with biological activity. A steady state is achieved after the second oral administration of Utrogestan and neither C_{max} nor AUC show any significant difference between the 2nd, 9th or 10 capsules. During the fifth day of treatment, no significant difference appears between the morning and evening capsules and the AUC remain quite stable. The intake of food at dinnertime appears to have little, if any, influence. Only T_{max} is possibly slightly influenced by food intake but there is no evident change in C_{max} and AUC. Urinary pregnanediol is higher than expected than progesterone plasma levels. This is probably linked to the high metabolization rates of progesterone into pregnanediol by the intestinal wall and hepatic cells when delivered via the portal system after oral administration.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 décembre 2023 | 9:38:08 AM CET
6D95AB5A3E084239A9FA181E50D533AC

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Hannah McKenzie – RA Associate Director

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	УТРОЖЕСТАН. Фармакокінетичне дослідження № 1: 100 мг 2 рази на добу (о 8 ранку та 8 вечора) протягом 5 днів поспіль.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження проводили в 1983/84 роках. Дослідження тривало п'ять днів, починаючи з другого дня менструального циклу кожної жінки.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 5 здорових жінок. Фактична: 5 здорових жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження була оцінка фармакокінетики прогестерону при пероральному застосуванні специфічної галенової форми препарату Утрожестан.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	Звичайні жінки-волонтери, штатні медсестри. Усі вони мали регулярний менструальний цикл, не приймали гормональних препаратів та не мали захворювань травної системи або нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна капсула препарату Утрожестан (100 мг прогестерону) перорально 2 рази на добу, о 8 ранку та 8 вечора, протягом 5 днів поспіль (з Дня 1 по День 5).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Під час цього дослідження не було супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Зміни рівнів прогестерону в плазмі крові та прегнанціолу в сечі були визначені протягом п'яти днів перорального прийому препарату Утрожестан 2 рази на добу (200 мг прогестерону/добу)
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно.
18. Статистичні методи	Не було.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н В

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	П'ять здорових жінок, штатних медсестер, добровільно взяли участь у дослідженні. Їх вік коливався від 25 до 38 років (середній вік – 29 років), а маса тіла – від 53 до 67 кг (середня маса тіла – 59 кг).
20. Результати ефективності	Концентрації до лікування (8 година ранку (1) у День 1) були в межах норми для ранньої фолікулярної фази (від 0,19 до 1,61 нг/мл, середнє значення: 0,57 нг/мл). Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан о 8 годині ранку час досягнення максимальної концентрації прогестерону в крові (T_{max}) становив від 3 до 8 годин із середнім значенням 4,40 години. Після другого прийому о 8 годині вечора першого дня лікування T_{max} становив 2,40 години. На День 5 лікування T_{max} становив 1,6 години вранці та 3,4 години ввечері. Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан максимальна концентрація прогестерону (C_{max}) досягала у середньому 10,7 нг/мл (від 3,4 до 21). Після другого прийому о 8 годині вечора Дня 1 лікування C_{max} становила 21,7 нг/мл. На День 5 лікування C_{max} становила 15,3 нг/мл вранці та 16,1 нг/мл ввечері. Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан площа під кривою «концентрація-час» (AUC) о 12 годині становила 30,8 (від 16,7 до 50,9). Після другого прийому о 8 годині вечора Дня 1 лікування AUC становила 58,8 (від 38,6 до 90,3). На День 5 лікування AUC становила 52,9 вранці та 57,3 ввечері. AUC після першого прийому значно нижча ($p < 0,05$), ніж AUC після другого прийому. Після другого прийому в День 1 був досягнутий рівноважний стан, і AUC не демонструвала значних змін протягом Дня 5 лікування. Протягом Дня 5 лікування мінімальна концентрація прогестерону знижувалася до середнього значення 1,17 нг/мл (від 0,5 до 1,5) між 8 та 11 годинами вечора.
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заключення)	Прогестерон при пероральному застосуванні у складі специфічної галенової форми препарату Утрожестан спричиняє вражаюче підвищення рівня прогестерону в плазмі крові. Це підвищення досягає рівня понад 5 нг/мл протягом декількох годин кожного дня, що відповідає біологічній активності. Рівноважний стан досягався після другого перорального прийому препарату Утрожестан, і ні C_{max}, ні AUC не демонстрували суттєвих відмінностей між прийомами 2-ї, 9-ї або 10-ї капсул. На п'ятий день лікування не спостерігалася суттєва різниця між ранковими та вечірніми прийомами капсул. Форма залишалася досить стабільною. Прийом їжі під час вечері, схоже, має незначний вплив, якщо взагалі який-небудь вплив має місце. Прийом їжі, можливо, незначно впливає лише на T_{max}, але очевидних змін C_{max} та AUC не спостерігали. Рівень прегнандіолу в сечі вищий, ніж очікувався для рівня прогестерону в плазмі крові. Це, ймовірно, пов'язано з високою швидкістю метаболізму прогестерону в [illegible]

«КРАТІЯ ЛТД»
ідентифікаційний код 38002596

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндурис Н.В.

	кишечнику та клітинами печінки при надходженні через портальну систему після перорального застосування.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 10

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	UTROGESTAN. Pharmacokinetic study No. 2: 100 mg at 8 a.m. + 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	The study lasted five days, starting on the second day of the menstrual cycle of each woman.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of study participants	Planned: 5 healthy women. Actual: 5 healthy women.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	This study was performed to assess the pharmacokinetics of progesterone when varying the posology of Utrogestan and to see whether it exhibits a dose proportionality.
11. Design of the clinical trial	A single center, open study
12. Main inclusion criteria	Normal women, staff nurses, volunteered to participate in the study. All had regular menstrual cycles, no hormonal or any other treatment and no digestive or renal disease.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	One capsule of Utrogestan (100 mg of oral progesterone) was absorbed at 8 a.m. and two capsules at 8 p.m. for five consecutive days (Day 1 to Day 5) (300 mg/day).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	There was no concomitant therapy during this study.
16. Efficacy evaluation criteria	The progesterone plasma concentrations were measured by radioimmunoassay on Day 5 of the study. The total urine of 24 hours was collected on Day 1 and Day 5 in order to determine the urinary pregnanediol (mg/24h).
17. Safety evaluation criteria	Not applicable
18. Statistical methods	None
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Five normal women, staff nurses, volunteered to participate in the study. Their ages ranged from 25 to 38 years (mean age: 28) and their weight from 49 to 64 kg (mean weight 57 kg).
20. Efficacy results	The pre-treatment values (8 a.m. (l) on the Day 1) were within the normal range for early follicular phase (0.16 to 0.31 ng/mL, mean: 0.27 ng/mL).



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	T_{max} (Time to maximum concentration) After the first administration of 1 capsule of Utrogestan (100 mg) at 8 a.m. on Dav 1, the time to maximum progesterone concentration in the blood (T_{max}) was between 1 to 4 hours, with a mean of 1.80 hours. After the administration of 2 capsules of Utrogestan (200 mg) at 8 p.m. on Day 1, the mean T_{max} was of 2.20 hours (from 1 to 4 hours). On Day 5, the mean T_{max} in the morning was of 1.80 hours (from 1 to 3 hours) and also of 1.80 hours (from 1 to 3 hours) in the evening. The mean T_{max} for Day 1 and Day 5, morning and evening, was of 1.90 hours. *C_{max} (Maximum concentration)* After the first administration of 1 capsule of Utrogestan (100 mg) at 8 a.m. on Day 1, the maximum concentration (C_{max}) reached a mean of 16.03 ng/mL (from 2.81 to 29.08 ng/mL). After the 2 capsules (200 mg) at 8 p.m. on Day 1, the mean C_{max} was of 32.91 ng/mL. On Day 5, the mean C_{max} after 1 capsule (100 mg) at 8 a.m. was of 30.02 ng/mL, and after 2 capsules (200 mg) at 8 p.m. of 66.99 ng/mL. *AUC (Area Under Curve)* After the first administration of 1 capsule of Utrogestan (100 mg) at 8 a.m. on Day 1, the area under the plasma level time curve (AUC) at 12 hours was of 48.98. After 2 capsules (200 mg) at 8 p.m. on Day 1, the AUC was of 119.89. On Day 5 after 1 capsule the AUC was of 105.19 and after 2 capsules of 198.32. *CPss (The minimal concentration)* On the Fifth day, the minimal concentration of progesterone (CPss) decreased to a mean of 2.99 ng/ml (from 1.43 to 5.23 ng/ml) between 7 and 9 p.m.
21. Safety results	Not applicable
22. Conclusion	This study, designed to assess a dose proportionality in the bioavailability of an oral micronised progesterone (Utrogestan 100 mg), shows that 2 capsules (200 mg) induce a two-fold greater increase in plasma progesterone than 1 capsule (100 mg). This is evident on two parameters: the mean peak concentration (C_{max}) and the mean area under curve (AUC). On Day 1 + Day 5, two capsules compared to one capsule, the ratio of C_{max} is 2.2. With AUC the ratio between 2 and 1 capsule is also very close to 2 (2.4 on Day 1 and 1.9 on Day 5). As a whole, Day 1 + Day 5, the mean AUC after 1 capsule is 77.09. In the same population the AUC increases significantly ($p < 0.01$) to a value which is approximately two-fold higher (159.1[illegible] after two capsules. Therefore the increase in plasma progesterone values is dose-dependent after oral administration of Utrogestan to women.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 décembre 2023 | 9:37:21 AM CET
6D85AB5A3E054239A9FA181E50D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	УТРОЖЕСТАН. Фармакокінетичне дослідження № 2: 100 мг о 8 ранку та 200 мг о 8 вечора протягом 5 днів поспіль.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження тривало п'ять днів, починаючи з другого дня менструального циклу кожної жінки.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 5 здорових жінок. Фактична: 5 здорових жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження проводили з метою оцінки фармакокінетики прогестерону при зміні дозування препарату Утрожестан та з'ясування пропорційності до дози.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	Звичайні жінки-волонтери, штатні медсестри. Усі вони мали регулярний менструальний цикл, не приймали гормональних або інших препаратів та не мали захворювань травної системи або нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна капсула препарату Утрожестан (100 мг прогестерону) перорально о 8 годині ранку та дві капсули о 8 годині вечора, протягом 5 днів поспіль (з Дня 1 по День 5) (300 мг/добу).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Під час цього дослідження не було супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрацію прогестерону в плазмі крові вимірювали радіоімунним методом на День 5 дослідження. Добову сечу збирали у День 1 та День 5 для визначення виведення прегнандіолу із сечею (мг/24 год).
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно.
18. Статистичні методи	Не було.

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н. В.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	П'ять здорових жінок, штатних медсестер, добровільно взяли участь у дослідженні. Їх вік становив від 25 до 38 років (середній вік – 29 років), а маса тіла – від 53 до 67 кг (середня маса тіла – 59 кг).
20. Результати ефективності	Концентрації до лікування (8-ма година ранку (1) у День 1) були в межах норми для ранньої фолікулярної фази (від 0,16 до 0,31 нг/мл, середнє значення: 0,27 нг/мл). *T_{max} (час до максимальної концентрації)* Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан (100 мг) о 8-й годині ранку Дня 1, час досягнення максимальної концентрації прогестерону в крові (T_{max}) становив від 1 до 4 годин, середнє значення 1,80 години. Після прийому 2 капсул препарату Утрожестан (200 мг) о 8-й годині вечора у День 1 середній T_{max} становив 2,20 години (від 1 до 4 годин). У День 5 середній T_{max} вранці становив 1,80 години (від 1 до 3 годин) та ввечері –1,80 години (від 1 до 3 годин). Середній T_{max} для Дня 1 та Дня 5 вранці та ввечері становив 1,90 години. *C_{max} (максимальна концентрація)* Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан (100 мг) о 8-й годині ранку в День 1 максимальна концентрація (C_{max}) досягала у середньому 16,03 нг/мл (від 2,81 до 29,08 нг/мл). Після прийому 2 капсул (200 мг) о 8-й годині вечора у День 1 середня C_{max} становила 32,91 нг/мл. На День 5 середня C_{max} після прийому 1 капсули (100 мг) о 8-й годині ранку становила 30,02 нг/мл, а після прийому 2 капсул (200 мг) о 8-й годині вечора – 66,99 нг/мл. *AUC (площа під кривою)* Після першого прийому 1 капсули препарату Утрожестан (100 мг) о 8-й годині ранку в День 1 площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» (AUC) через 12 годин становила 48,98. Після прийому 2 капсул (200 мг) о 8-й годині вечора у День 1 день AUC становила 119,89. У День 5 після прийому 1 капсули AUC становила 105,19, а після прийому 2 капсул – 198,32. *CPss (мінімальна концентрація)* У День 5 мінімальна концентрація прогестерону (CPss) знизилася до середнього значення 2,99 нг/мл (від 1,43 до 5,23 нг/мл) між 7-ю та 9-ю годинами вечора.
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження, призначене для оцінки пропорційності доз доби для біодоступності перорального мікронізованого прогестерону (Утрожестан 100 мг), показало, що 2 капсули (200 мг) спричиняють вдвічі більше підвищення концентрації прогестерону в плазмі крові, ніж 1 капсула (100 мг). Це видно за двома параметрами:

«КРАТІЯ ЛТД» 38002596

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	середня максимальна концентрація (C_{max}) і середня площа під кривою (AUC). У День 1 + День 5 співвідношення C_{max} після прийому 2 капсул та 1 капсули становило 2,2. Для AUC співвідношення між 2 та 1 капсулою також дуже близьке до 2 (2,4 у День 1 та 1,9 у День 5). Загалом, День 1 + День 5, середнє значення AUC після прийому 1 капсули становить 77,09. У тій же популяції AUC значно збільшується ($p < 0,01$) до значення, приблизно у два рази більшого (159,11) після прийому двох капсул. Таким чином, підвищення рівня прогестерону в плазмі крові є дозозалежним після перорального застосування жінкам препарату Утрожестан.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 11

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Randomized, 2-way crossover, bioequivalence study of progesterone 100 mg capsules and Utrogestan® 100 mg capsules administered as 2 × 100 mg capsules in healthy subjects under fasting conditions. Protocol No.: 01272
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence)
7. Period of the clinical trial	From 02.02.2002 till 10.02.2002.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	Planned: 64 subjects. Actual: 64 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To compare the rate and extent of absorption of progesterone 100 mg capsules (test) versus Utrogestan (reference) administered as 2 × 100 mg capsules (total dose of 200 mg) under fasting conditions.
11. Design of the clinical trial	A single center, blinded, single-dose, randomized, 2-way crossover study, performed under fasting conditions
12. Main inclusion criteria	Subjects were postmenopausal females, smokers and non-smokers, between 35 and 65 years of age. Post-menopausal status was recognized as one of the following: - 12 months or more of spontaneous amenorrhea; - hysterectomy with bilateral oophorectomy for at least 6 months; - hysterectomy without bilateral oophorectomy for at least 6 months, for females over 50 years; - bilateral oophorectomy for at least 6 months; - use of hormone replacement therapy for the past 6 months (and stopped at least 14 days prior to dosing). Post-menopausal status was confirmed by FSH levels ≥ 20 IU/L and estradiol concentrations ≤ 110 pmol/L prior to the first dosing.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Progesterone Unit dose: 100 mg Regimen: capsule/oral single dose of 2 × 100 mg capsules per subject in accordance with the randomization scheme
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Name: Progesterone (Utrogestan®) Unit dose: 100 mg Regimen: capsule/oral single dose of 2 × 100 mg capsules per subject in accordance with the randomization scheme
15. Concomitant therapy	There was no scheduled prior or concomitant therapy during this study. Subjects were requested not to use prescription medications and over-the-counter medications from 14 days and 7 days,

КИЇВ * УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

	respectively, prior to drug administration until after the collection of the last blood sample of the last period (36.0-hour post-dose, Period 2).
16. Efficacy evaluation criteria	**Criteria for bioequivalence**: *For European submission*: • The 90% geometric confidence intervals of the ratio (A/B) of least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-inf} should be within 80.00% to 125.00%. • The 90% geometric confidence intervals of the ratio (A/B) of least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed C_{max} should be within 75.00% to 133.33%. *For TPD (Canadian) submission*: For both uncorrected and potency-corrected data of progesterone: • The 90% geometric confidence intervals of the ratio (A/B) of least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-t} should be within 80.00% to 125.00%. • The ratio (A/B) of least-squares means for ln-transformed C_{max} should be within 80.00% to 125.00%
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs), standard laboratory evaluation, vital signs, ECG.
18. Statistical methods	**Pharmacokinetics:** • Parametric ANOVA on AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{max}, K_{el} and $T_{1/2\ el}$; geometric confidence intervals for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}; and non-parametric test (Friedman's test) for T_{max}. • Covariates in the ANOVA model: sequence, subject (sequence), period and treatment. Ln-transformed parameters: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}. **Safety**: Descriptive only.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	A mean age (SD) of study population was 54 (5) years with a range 43–65 years, mean height was 161.1 cm, mean weight 63.5 kg.
20. Efficacy results	Mean values (%CV) for AUC_{0-t} were 279088.76 pg·h/mL (36.21%) for Treatment A and 290652.14 pg·h/mL (43.40%) for Treatment B. ANOVA did not detect any statistically significant difference between treatments for this parameter. Mean values (%CV) for AUC_{0-inf} were 374979.82 pg·h/mL (31.94%) for Treatment A and 373763.82 pg·h/mL (38.90%) for Treatment B. ANOVA did not detect any statistically significant difference between treatments for this parameter. Mean values (%CV) for C_{max} were 41823.34 pg/mL (60.53%) for Treatment A and 50283.69 pg/mL (99.89%) for Treatment B. ANOVA did not detect any statistically significant difference between treatments for this parameter. Mean values (pg/mL) for C_{last} were 2545.59 pg/mL (32.81%) for Treatment A and 2553.56 pg/mL (34.34%) for Treatment B. Mean values (%CV) for $AUC_{t/inf}$ were 74.35% (16.10%) for Treatment A and 77.26% (10.82%) for Treatment B. Mean values (%CV) for the percentage of extrapolated area under the curve were 25.65% (46.67%) for Treatment A and 22.74% (36.77%) for Treatment B. Median values (±interquartile ranges) for the T_{max} were 2.50 h (± 2.50) for Treatment A and 2.50 h (± 1.50) for Treatment B. No statistically significant difference was detected between treatments

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

	for this parameter. Mean values (%CV) for the $T_{1/2\ el}$ were 25.87 h (40.26%) for Treatment A and 22.66 h (35.34%) for Treatment B. ANOVA did not detect any statistically significant difference between treatments for this parameter. Mean values (%CV) for the K_{el} were 0.0306 h^{-1} (34.79%) for Treatment A and 0.0336 h^{-1} (28.42%) for Treatment B. ANOVA did not detect any statistically significant difference between treatments for this parameter. The bioequivalence of the two different studied formulations was determined based on least squares mean ratios for AUC_{0-t}. AUC_{0-inf} and C_{max}. For european submission, the bioequivalence was evidently true [A vs B (without potency correction): 96.02 % to 110.67 %] for AUC_{0-inf}. The 90% confidence intervals of the mean ratio of the test to reference product of ln-transformed C_{max} were also within the acceptance range of 75.00% to 133.33% fixed in the study protocol and even met stronger requirements (80.00% to 125.00%) [A vs B (without potency correction): 82.90 % to 106.43 %]. For TPD submission, bioequivalence was evidently true [A vs B (without potency correction): 91.79 % to 106.45 % for AUC_{0-t} and 82.90 % to 106.43 % for C_{max}· Also, A vs B (with potency correction) 94.92% to 110.08 % for AUC_{0-t} and 85.73 % to 110.06 % for C_{max}. The intra-subject CVs for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} were respectively 24.52 %, 23.47 % and 42.48 %.
21. Safety results	Forty-two (42) of 64 subjects reported a total of 115 post-dose adverse events: 33 in treatment A (test) and 49 in treatment B (reference). The remaining 33 post-dose adverse events were associated with a clinically significant post-study laboratory results, and could not be assigned to a treatment group. The relationship to the study drugs of 22 adverse events was judged as "possible", 79 as "remote", and 14 were judged as "unrelated". The most commonly reported adverse event were "headache" and "anemia hypochrom", reported on 11 occasions each (9.6% of all post-dose adverse events), and "vasodilat", reported on 10 occasions (8.7% of all post-dose adverse events). Fifty-three (53) of the reported adverse events were mild in intensity, 16 were graded as moderate, and 2 were graded as severe. The intensity at onset could not be accorded to the 44 remaining adverse events (associated with a clinically significant vital signs measurement or clinically significant post-study laboratory result). There were no serious or significant adverse events in this study. Upon conclusion of the clinical portion of the study, the results from the post-study physical examinations, vital signs, and laboratory tests confirmed the absence of significant changes in the subjects' state of health.
22. Conclusion	Based on the study results, it can be concluded that a single dose of the test progesterone 100 mg capsules (Besins International Belgique, Belgique) (Treatment A) is bioequivalent to a single dose of the reference progesterone 100 mg capsules (Utrogestan® by Besins International Belgique, Belgique) (Treatment B), under fasting conditions. Although, 2 severe adverse events were noted, there were no serious or significant adverse events reported. No relevant differences in safety profiles were observed between the preparations, particularly with respect to the number and pattern of adverse events.

«КРАТІЯ ЛТД»
38002596

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

Applicant (Marketing Authorization Holder)

PIETTE, Paul. PharmD
Medical Science Expert
Senior Research Fellow
Besins Healthcare Global Medical team

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Звіт про клінічне випробування № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване 2-стороннє перехресне дослідження біоеквівалентності капсул прогестерону 100 мг та капсул препарату Утрожестан® 100 мг, які застосовували здоровим добровольцям по 2 × капсули 100 мг натщесерце. Протокол №: 01272
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність).
7. Період проведення клінічного випробування	З 02.02. 2002 р. по 10.02.2002 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 64 учасниці. Фактична: 64 учасниці.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування прогестерону в капсулах по 100 мг (досліджуваний препарат) та препарату Утрожестан (референтний препарат), який застосовували як 2 × 100 мг капсули (загальна доза 200 мг) натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове сліпе рандомізоване двостороннє перехресне дослідження з одноразовою дозою натщесерце.
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь жінки у постменопаузі, курці та некурці, віком від 35 до 65 років. Постменопаузальний статус визначали як один з наступних: - 12 місяців або більше спонтанної аменореї; - гістеректомія з двосторонньою оваріоектомією протягом щонайменше 6 місяців; - гістеректомія без двосторонньої оваріоектомії протягом щонайменше 6 місяців, для жінок старше 50 років; - двостороння оваріоектомія протягом щонайменше 6 місяців; - застосування замісної гормональної терапії протягом попередніх 6 місяців (і припинена щонайменше за 14 днів до прийому препарату). Постменопаузальний статус підтверджували рівнем ФСГ ≥ 20 МО/л та концентрацією естрадіолу ≤ 110 пмоль/л перед першим прийомом препарату.

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Мінкурік Н.В.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Прогестерон. Одинична доза: 100 мг. Режим дозування: капсули/перорально, одноразова разова доза 2 × капсула 100 мг одній учасниці відповідно до схеми рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Прогестерон (Утрожестан®). Одинична доза: 100 мг. Режим застосування: капсули/перорально, одноразова доза 2 × капсула 100 мг одній учасниці відповідно до схеми рандомізації.
15. Супутня терапія	Під час цього дослідження не було запланованої попередньої або супутньої терапії. Учасниці повинні були не застосовувати рецептурні або безрецептурні препарати за 14 і 7 днів відповідно до застосування препарату до моменту забору останнього зразка крові в останньому періоді (36,0 годин після прийому дози, період 2).
16. Критерії оцінки ефективності	**Критерії біоеквівалентності:** *Для подання в Європейському Союзі:* - 90 % геометричні довірчі інтервали відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів з ANOVA для логарифмічно перетвореної $AUC_{0\text{-}inf}$ повинні знаходитися в межах від 80,00 % до 125,00 %. - 90 % геометричний довірчий інтервал відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів, отриманих за допомогою ANOVA для логарифмічно перетвореної C_{max}, повинен знаходитися в межах від 75,00 % до 133,33 %. *Для подання до TPD (Канада, Управління лікарських засобів):* Як для некоригованих, так і для коригованих за дозуванням даних для прогестерону: - 90 % геометричний довірчий інтервал відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів, отриманих за допомогою ANOVA логарифмічно перетвореної $AUC_{0\text{-}t}$, повинен знаходитися в межах від 80,0 0% до 125,00 %. - Відношення (A/B) середніх за методом найменших квадратів для логарифмічно перетвореної C_{max} має бути в межах від 80,00 % до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), стандартні лабораторні обстеження, основні показники життєво важливих функцій, ЕКГ.
18. Статистичні методи	**Фармакокінетика:** - Параметричний ANOVA (дисперсійний аналіз) для $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, C_{max}, T_{max}, K_{el} і $T_{1/2\ el}$; геометричні довірчі інтервали для $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ і C_{max}; непараметричний тест (тест Фрідмана) для T_{max}. - Коваріати в моделі ANOVA: послідовність, учасник (послідовність), період і лікування. Логарифмічно перетворені параметри: $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ та C_{max}. **Безпека:** Тільки описова статистика.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік (СВ) досліджуваної популяції становив 54 (5) роки з діапазоном 43–65 років, середній зріст - 161,1 см, середня маса тіла - 63,5 кг.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндрюк Н.В.

20. Результати ефективності	Середні значення (%CV) для AUC_{0-t} становили 279088,76 пг-год/мл (36,21 %) для лікування А та 290652,14 пг-год/мл (43,40 %) для лікування Б. ANOVA не виявив статистично значущої різниці між лікуваннями за цим параметром. Середні значення (%CV) для AUC_{0-inf} становили 374979,82 пг-год/мл (31,94 %) для лікування А та 373763,82 пг-год/мл (38,90 %) для лікування Б. ANOVA не виявив статистично значущої різниці між лікуваннями за цим параметром. Середні значення (%CV) для C_{max} становили 41823,34 пг/мл (60,53 %) для лікування А та 50283,69 пг/мл (99,89 %) для лікування Б. ANOVA не виявив статистично значущої різниці між лікуваннями за цим параметром. Середні значення (пг/мл) для C_{last} становили 2545,59 пг/мл (32,81 %) для лікування А та 2553,56 пг/мл (34,34 %) для лікування Б. Середні значення (%CV) для $AUC_{t/inf}$ становили 74,35 % (16,10 %) для лікування А та 77,26 % (10,82 %) для лікування Б. Середні значення (%CV) для відсотка екстрапольованої площі під кривою становили 25,65 % (46,67 %) для лікування А та 22,74 % (36,77 %) для лікування Б. Медіанні значення (± міжквартильний розмах) для T_{max} становили 2,50 год (± 2,50) для лікування А та 2,50 год (± 1,50) для лікування Б. Статистично значущої різниці між групами лікування за цим параметром не виявлено. Середні значення (%CV) для $T_{1/2\ el}$ становили 25,87 год (40,26 %) для лікування А та 22,66 год (35,34 %) для лікування Б. ANOVA не виявив статистично значущої різниці між лікуваннями за цим параметром. Середні значення (%CV) для K_{el} становили 0,0306 год$^{-1}$ (34,79 %) для лікування А та 0,0336 год$^{-1}$ (28,42%) для лікування Б. ANOVA не виявив статистично значущої різниці між лікуваннями для цього параметра. Біоеквівалентність двох різних досліджуваних препаратів визначали на основі відношення середніх значень за методом найменших квадратів для AUC_{0-t} AUC_{0-inf} та C_{max}. Для подання в Європейському Союзі біоеквівалентність була доведена [А порівняно з В (без корекції активності): 96,02 % до 110,67 %] для AUC_{0-inf}. 90 % довірчі інтервали відношення середніх значень досліджуваного та референтного препаратів для логарифмічно перетвореної C_{max} також знаходилися в межах прийнятного діапазону від 75,00 % до 133,33 %, визначеного протоколом дослідження, і навіть відповідали більш суворим критеріям (від 80,00 % до 125,00 %) [А порівняно з В (без корекції активності): 82,90–106,43 %]. Для подання до TPD біоеквівалентність була доведена [А порівняно з В (без корекції активності): від 91,79 % до 106,45 % для AUC_{0-t} та від 82,90 % до 106,43 % для C_{max}. Також А порівняно з В (з корекцією активності): від 94,92 % до 110,08 % для AUC_{0-t} та від 85,73 % до 110,06 % для C_{max}. Внутрішньосуб'єктні

«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Мінаєва Н.В.

	CV для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} становили відповідно 24,52 %, 23,47 % та 42,48 %.
21. Результати безпеки	Сорок дві (42) з 64 учасниць повідомили загалом про 115 небажаних явищ після застосування дози: 33 – у групі лікування А (досліджуваний препарат) та 49 – у групі лікування Б (референтний препарат). Решта 33 післядозові небажані явища були пов'язані з клінічно значущими результатами лабораторних аналізів після дослідження та не могли бути віднесені до тієї чи іншої групи лікування. Зв'язок із досліджуваними препаратами 22 небажаних явищ був оцінений як «можливий», 79 – як «віддалений», а 14 – як «не пов'язане». Найчастіше повідомляли про такі небажані явища, як «головний біль» та «гіпохромна анемія», про які повідомляли по 11 випадків (9,6 % від усіх небажаних явищ після застосування дози), та «вазодилатація», про яку повідомляли у 10 випадках (8,7 % від усіх небажаних явищ після застосування дози). П'ятдесят три (53) з повідомлених небажаних явищ за ступенем тяжкості були легкими, 16 – помірними та 2 – тяжкими. Інтенсивність на початку не могла бути визначена для решти 44 небажаних явищ (пов'язаних із клінічно значущими показниками життєво важливих функцій або клінічно значущими результатами лабораторних аналізів після закінчення дослідження). У цьому дослідженні не було серйозних або значущих небажаних явищ. Після завершення клінічної частини дослідження результати фізичних оглядів, показників життєво важливих функцій та лабораторних аналізів підтвердили відсутність суттєвих змін у стані здоров'я учасниць.
22. Висновок (заключення)	На основі результатів дослідження можна зробити висновок, що одноразова доза досліджуваного прогестерону в капсулах по 100 мг (Besins International Belgique, Бельгія) (лікування А) є біоеквівалентною одноразовій дозі референтного прогестерону в капсулах по 100 мг (Утрожестан® виробництва Besins International Belgique, Бельгія) (лікування В) при застосуванні натщесерце. Хоча було відзначено 2 тяжкі небажані явища, не було повідомлень про серйозні або значущі небажані явища. Не було виявлено суттєвих відмінностей у профілях безпеки між препаратами, особливо щодо кількості та характеру небажаних явищ.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

П'ЄТТ, Пол. Доктор фармації
Експерт з медичних наук
Старший науковий співробітник
Глобальна медична команда Безен Хелскеа

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Мінкурбіс Н.В.

Clinical Trial Report No. 12

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to medroxyprogesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®
6. Clinical trial phase	No data
7. Period of the clinical trial	Approved letter was received: September 1989 Date of report: November 1994
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	Planned: 40 subjects. Actual: .40 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to evaluate and compare the efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® and medroxyprogesterone acetate (Provera®) in menopausal women receiving Estraderm® 50 for a period of at least thirteen (13) cycles.
11. Design of the clinical trial	A prospective open randomized parallel group study
12. Main inclusion criteria	Healthy post-menopausal women of any age with a uterus and who required hormone replacement therapy for menopausal symptoms. Women with a uterus who had been on combined estrogen and progestogen hormone replacement therapy, had not had any irregular menstrual bleeding in the preceding 6 months and following a 3-month washout period. Women with more than 6 months and less than 2 years of amenorrhea who had never received hormone replacement therapy. Menopausal status had to be confirmed by a serum FSH level > 80 U/L .
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Group A received Estraderm 50, twice a week for 25 days and UTROGESTAN two 100 mg tablets at bedtime from day 14th to 25th of a 28 days.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Group B received Estraderm 50 twice a week for 25 days, and medroxyprogesterone acetate (Provera®) one 10 mg tablet at bedtime from day 14th to day 25th of a 28 days-cycle.
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	- Day of onset of withdrawal bleeding. - Duration of vaginal bleeding. - Importance of vaginal bleeding. - Occurrence of breakthrough bleeding.

«УКРАЇНА ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	-Results of the endometrial biopsy.
17. Safety evaluation criteria	- Osteodensitometry. - Lipid profile. - Occurrence of adverse events.
18. Statistical methods	In all cases, the type I error was fixed at the 5% level (2.5% on each side). Unless otherwise indicated, results are expressed as mean ± standard deviation (SD). Onset, intensity and duration of the menses were compared between treatment groups using the analysis of variance. These parameters were also analyzed using the non-parametric equivalent, the Kruskal-Wallis test. The incidence of amenorrheic cycles was compared between the two treatments using the Fisher's exact probability test. The incidence of breakthrough bleeding was compared between the two treatments using the chi square analysis and the Fisher's exact probability test. Plasma levels of 17-β-estradiol, progesterone and 17-α-hydroxyprogesterone were compared at baseline using the analysis of variance as well as the Kruskal-Wallis test. Hormone plasma levels after one and two years were compared using the analysis of covariance with the baseline value as the covariate. The hormone measurements were also expressed as the number of times the baseline value and these ratio were compared using the Kruskal-Wallis test. Due to the large proportion of missing data, results were also compared at one and two years with the analysis of variance and the Kruskal-Wallis tests. The baseline measurements of Osteodensitometry were compared using the analysis of variance and the subsequent measurements with an analysis of covariance using the baseline measurement as the covariate. The percent change from baseline were calculated and compared using the analysis of variance and the Kruskal-Wallis test. Changes in bone density ≥ 6% the baseline measurement were considered clinically relevant and the proportion of patients falling into each category was compared between the two treatment groups using the Fisher's exact probability test. Glucose and the following lipids were measured at baseline and after one and two years of treatment: cholesterol, high-density and low-density lipoproteins, and triglycerides. The baseline comparison involved the analysis of variance and the Kruskal-Wallis test. The occurrence of adverse events in the two groups was compared using the Fisher's exact probability test.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	No statistically significant differences were observed between two treatment groups at the time of enrollment. Mean (± SD) age in Utrogestan group was 52.9 ± 4.1 years, and in Provera group – 51.8 ± 6.0 years.
20. Efficacy results	Data related to the bleeding pattern and to the incidence of amenorrheic cycles and breakthrough bleeding were collected during the first year of the study. Data from a total of 393 cycles were available. The results have shown that the menses started significantly earlier in women treated with Utrogestan (cycle day 23.1 ± 2.4 versus 24.9 ± 2.4, p = 0.0001), their bleeding was significantly less important (score 9.6 ± 5.9 versus 11.3 ± 5.5,

«КРАТІЯ ПТД»
38002596
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

	$p = 0.0087$) and was of a significantly shorter duration (4.8 ± 2.5 versus 6.0 ± 2.4 days, $p = 0.0001$). Amenorrheic cycles occurred significantly more often with Utrogestan® (19.5% versus 3.4%, $p = 3.68 \times 10^{-7}$) although approximately two thirds of them were observed during the first six month of the study. No significant differences were observed between the two treatments with regard to the incidence of breakthrough bleeding (3.2% for Utrogestan® versus 4.4% for Provera®, $p = 0.600$). Endometrial biopsies were obtained from all patients for at least the first two years and some patients from the Utrogestan® group continued their treatment: 11 completed three years of treatment, 9 completed four years of treatment and, at the time of this analysis, some of them were close to completion of the fifth year. Some endometrial biopsy abnormalities such as simple focal hyperplasia or adenomatous hyperplasia were reported in 3 patients treated with Utrogestan® but none of them was confirmed by a second or a third pathologist. Hormone plasma levels measured during the first two years of treatment were highly variable and numerous measurements were missing. These results should be interpreted with caution. Plasma levels of 17-β-estradiol in the two treatment groups were not significantly different after one year but, after two years of treatment, significantly higher levels were observed in patients receiving Utrogestan®. These differences can probably be explained by the small sample size and the fact that the blood samples may have been withdrawn during the drug-free period (days 26-28 of the cycle). Progesterone and 17-α-hydroxyprogesterone plasma levels did not change much with Provera® whereas they significantly increased in patients receiving Utrogestan® (after one and two years).
21. Safety results	Bone density was measured at the lumbar level (mean of L2-L4) and at the femoral level (mean at the neck of the femur) during the first two years. After one year of treatment, the lumbar bone density had increased by $4.6 \pm 2.7\%$ in patients receiving Utrogestan® versus $4.1 \pm 5.4\%$ in those receiving Provera® ($p = 0.7338$). After two years, the lumbar bone density had increased by $4.9 \pm 3.9\%$ in patients receiving Utrogestan® versus $3.3 \pm 6.4\%$ in those receiving Provera® ($p = 0.4920$). After one or two years of treatment, femoral bone density did not change significantly in either treatment groups. Except for one patient who was and remained above the upper limit of the normal range, all blood glucose levels were within the limits of the normal range at the outset of the study and remained within the normal range for the following two years. Lipid profiles measured during the first two years did not reveal any significant differences between the two groups with respect to total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoproteins (LDL). After one year of treatment, triglyceride plasma levels significantly increased in patients treated with Utrogestan® ($50.4 \pm 73.4\%$) whereas they decreased in those treated with Provera® ($12.4 \pm 22.6\%$). The difference was statistically significant ($p = 0.0117$). Compared to baseline, similar results were obtained after two years of treatment: a less pronounced increase of $33.9 \pm 46.0\%$ for

«КРАТІЯ ЛТД» 38002596
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	Utrogestan® versus a decrease of 11.2 ± 42.7% for Provera® (p = 0.0285). Although the differences were significant, the vast majority of the measurements were and remained within the limits of the normal range during these two years. A total of 1179 adverse events were retrieved from various source documents, particularly the daily diaries. Of these, 41 adverse events were specifically related to the use of Estraderm® including mostly skin irritation and allergic reactions. Based on the 22 adverse events reported by the patients at their regular visit, Utrogestan® and Provera® appear to share a similar tolerance profile: 11 adverse events were reported in a total of eight patients treated with Utrogestan® compared to 11 events in a total of ten patients receiving Provera®. Daily diaries represented the source documents for 1095 adverse events representing 92.9% of the total number of adverse events. Some patients were very thorough in reporting adverse events, particularly in those treated with Utrogestan®: the number of events per patient varied between 1 and 330. The remaining 21 adverse events were retrieved from the termination record although many of them were already accounted for with the other sources of information.
22. Conclusion	Based on a limited sample size, it was concluded that: - Patients with a uterus treated with the sequential combination of Estraderm® and Utrogestan® will bleed less often that those treated with the combination of Estraderm® and Provera®. - When menses do occur, bleeding will start earlier, be less abundant and of a shorter duration in patients treated with Utrogestan® than in those treated with Provera®. - No significant anomalies were detected in the endometrial biopsies for either treatment group. - Plasma levels of progesterone and 17-α-hydroxyprogesterone significant increased with Utrogestan® which, when associated with 17-β-estradiol patches, provides a hormonal replacement therapy that is more physiologic and comparable to the second phase of the ovulatory cycle in premenopausal women. - Neither of the sequential combination treatments counteracted the preventive effect of estrogens on bone loss at the lumbar or femoral sites for at least two years. - Blood glucose level and lipid profiles with the exception of triglycerides were comparable between Utrogestan® and Provera®. - Triglyceride plasma levels decreased by approximately 11% after one and two years of treatment with Provera whereas they increased by approximately 50% during the first year of treatment with Utrogestan® and approximately 34% after two years. Most of the results were and remained within the limits of the normal range. - Based on adverse event reporting, a similar tolerance profile was observed for both sequential combination treatments.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 diciembre 2023 | 9:37:33 AM CET
ED6BAB5A3E084239A9FA191E50D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність, безпека та переносимість препарату Утрожестан® порівняно з медроксипрогестерону ацетатом у жінок у менопаузі, які отримують Естрадерм®.
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних.
7. Період проведення клінічного випробування	Отримання листа зі схваленням: вересень 1989 р. Дата звіту: листопад 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 учасниць. Фактична: 40 учасниць.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти ефективність, безпеку та переносимість препарату Утрожестан® та медроксипрогестерону ацетату (Провера®) у жінок у менопаузі, які отримували Естрадерм® 50 протягом щонайменше тринадцяти (13) циклів.
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне відкрите рандомізоване дослідження у паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі будь-якого віку з маткою, які потребують замісної гормональної терапії для лікування симптомів менопаузи. Жінки з маткою, які отримували комбіновану замісну гормональну терапію естрогенами та прогестагенами, не мали нерегулярних менструальних кровотеч протягом попередніх 6 місяців та після 3-місячного періоду вимивання. Жінки з аменореєю понад 6 місяців і менше 2 років, які ніколи не отримували замісної гормональної терапії. Менопаузальний статус мав бути підтверджений рівнем ФСГ у сироватці крові > 80 Од/л.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Група А отримувала Естрадерм 50 два рази на тиждень протягом 25 днів та Утрожестан по дві таблетки 100 мг кожна щодня з 14-го по 25-й день 28-денного курсу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Група В отримувала Естрадерм 50 два рази на тиждень протягом 25 днів та медроксипрогестерону ацетат (Провера®) по одній таблетці 10 мг перед сном з 14-го по 25-й день 28-денного циклу.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

16. Критерії оцінки ефективності	- День появи кровотечі відміни. - Тривалість вагінальної кровотечі. - Значимість вагінальної кровотечі. - Виникнення проривної кровотечі. -Результати біопсії ендометрію.
17. Критерії оцінки безпеки	- Остеоденситометрія. - Ліпідний профіль. - Виникнення небажаних явищ.
18. Статистичні методи	У всіх випадках помилка першого типу була зафіксована на рівні 5 % (по 2,5 % з кожного боку). Якщо не вказано інше, результати представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (СВ). Початок, інтенсивність і тривалість менструацій порівнювали між групами лікування за допомогою дисперсійного аналізу. Ці параметри також аналізували за допомогою непараметричного еквівалента, критерію Крускала-Уолліса. Частоту аменорейних циклів порівнювали між двома методами лікування за допомогою точного критерію Фішера для вірогідності. Частоту проривних кровотеч порівнювали між двома методами лікування за допомогою аналізу хі-квадрат та точного критерію Фішера для вірогідності. Рівні 17-β-естрадіолу, прогестерону та 17-α-гідроксипрогестерону в плазмі крові порівнювали на початковому рівні за допомогою дисперсійного аналізу, а також критерію Крускала-Уолліса. Рівні гормонів у плазмі крові через один і два роки порівнювали за допомогою коваріаційного аналізу з використанням початкових значень як коваріат. Вимірювання гормонів також були виражені як кількість разів більше початкового значення, і ці співвідношення порівнювалися за допомогою критерію Крускала-Уолліса. Через велику частку відсутніх даних, результати також порівнювали через один і два роки за допомогою дисперсійного аналізу та критерію Крускала-Уолліса. Початкові результати остеоденситометрії порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу, а наступні вимірювання – за допомогою коваріаційного аналізу з використанням початкових результатів в якості коваріат. Відсоткові зміни від початкового рівня розраховували та порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу та критерію Крускала-Уолліса. Зміни щільності кісткової тканини $\geq 6\%$ від початкового рівня вважалися клінічно значущими, а частки пацієнтів, які потрапляли у кожну категорію, порівнювали між двома групами лікування за допомогою точного критерію Фішера для вірогідності. Глюкозу та наступні ліпіди визначали на початковому етапі та через один і два роки лікування: холестерин, ліпопротеїди високої та низької щільності та тригліцериди. Для порівняння початкових значень використовували дисперсійний аналіз та критерій Крускала-Уолліса. Виникнення небажаних явищ у двох групах порівнювали за допомогою точного тесту Фішера для вірогідності.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ КРАТІЯ ЛТД Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Статистично значущих відмінностей між двома групами лікування на момент включення до дослідження не спостерігалося. Середній (± СВ) вік у групі препарату Утрожестан становив 52,9 ± 4,1 року, а в групі препарату Провера – 51,8 ± 6,0 року.
20. Результати ефективності	Дані, що стосуються характеру кровотеч, частоти аменорейних циклів і проривних кровотеч, збирали протягом першого року дослідження. Були доступні дані з 393 циклів. Результати показали, що у жінок, які отримували Утрожестан, менструації починалися значно раніше (день циклу 23,1 ± 2,4 проти 24,9 ± 2,4, p = 0,0001), кровотечі були значно менш значними (оцінка 9,6 ± 5,9 проти 11,3 ± 5,5, p = 0,0087) і мали значно меншу тривалість (4,8 ± 2,5 проти 6,0 ± 2,4 дня, p = 0,0001). Аменорейні цикли виникали значно частіше при застосуванні препарату Утрожестан (19,5 % проти 3,4 %, p = $3,68 \times 10^{-7}$), хоча приблизно дві третини з них спостерігали протягом перших шести місяців дослідження. Не було виявлено суттєвих відмінностей між двома препаратами щодо частоти проривних кровотеч (3,2 % для препарату Утрожестан порівняно з 4,4 % для препарату Провера, p = 0,600). Біопсії ендометрію були отримані у всіх пацієнток принаймні протягом перших двох років, і деякі пацієнтки з групи препарату Утрожестан продовжували лікування: 11 завершили три роки лікування, 9 завершили чотири роки лікування, а на момент проведення цього аналізу деякі з них були близькі до завершення п'ятого року лікування. У 3 пацієнток, які отримували Утрожестан, були виявлені деякі відхилення в біопсії ендометрія, такі як проста вогнищева гіперплазія або аденоматозна гіперплазія, але жодне з них не було підтверджено другим або третім патоморфологом. Рівні гормонів у плазмі крові, виміряні протягом перших двох років лікування, були дуже варіабельними, а численні вимірювання були відсутні. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю. Рівні 17-β-естрадіолу в плазмі крові у двох групах лікування через один рік суттєво не відрізнялися, але через два роки лікування значно вищі рівні спостерігали у пацієнток, які отримували Утрожестан. Ці відмінності, ймовірно, можна пояснити невеликим розміром вибірки та тим фактом, що зразки крові могли бути відібрані у період без прийому препаратів (26–28 день циклу). Рівні прогестерону та 17-α-гідроксипрогестерону в плазмі крові не зазнали значних змін при застосуванні препарату Провера, тоді як у пацієнток, які отримували Утрожестан, вони значно підвищилися (через один та два роки).
21. Результати безпеки	Щільність кісткової тканини вимірювали у поперековому відділі хребта (середнє L2–L4) та стегновій кістці (середнє значення у шийці стегнової кістки) протягом перших двох років. Через один рік лікування щільність кісткової тканини у поперековому відділі хребта збільшилася на 4,6 ± 2,7 % у пацієнток, які отримували Утрожестан, порівняно з 4,1 ± 5,4 % у пацієнток, які отримували Провера (p = 0,7338). Через два роки щільність кісткової тканини у поперековому відділі хребта збільшилася на 4,9 ± [illegible] % у пацієнток, які отримували Утрожестан, порівняно з 3,3 ± 6,4 [illegible] пацієнток,

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	які отримували Провера (p = 0,4920). Через один або два роки лікування щільність кісткової тканини стегнової кістки суттєво не змінилася в обох групах лікування. За винятком однієї пацієнтки, у якої рівень глюкози в крові був і залишався вищим за верхню межу норми, всі рівні глюкози в крові були в межах норми на початку дослідження та залишалися в межах норми протягом наступних двох років. Ліпідний профіль, виміряний протягом перших двох років, не мав суттєвих відмінностей між двома групами щодо загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Після одного року лікування рівень тригліцеридів у плазмі крові значно підвищився у пацієнток, які отримували Утрожестан (50,4 ± 73,4 %), тоді як у пацієнток, які отримували Провера, він знизився (12,4 ± 22,6 %). Різниця була статистично значущою (p = 0,0117). Порівняно з початковим рівнем, подібні результати були отримані після двох років лікування: менш виражене збільшення на 33,9 ± 46,0 % для препарату Утрожестан порівняно зі зменшенням на 11,2 ± 42,7 % для препарату Провера (p = 0,0285). Незважаючи на те, що відмінності були значними, переважна більшість вимірювань були та залишалися в межах діапазону норми протягом цих двох років. Загалом, із різних первинних документів, зокрема щоденників, було отримано 1179 повідомлень про небажані явища. З них 41 небажане явище було безпосередньо пов'язане із застосуванням препарату Естрадерм, включаючи переважно подразнення шкіри та алергічні реакції. Виходячи з 22 небажаних явищ, про які пацієнтки повідомляли під час регулярних візитів до лікаря, препарати Утрожестан та Провера мають схожий профіль переносимості: 11 небажаних явищ зареєстрували у восьми пацієнток, які отримували Утрожестан, порівняно з 11 небажаними явищами у десяти пацієнток, які отримували Провера. Щоденники були первинними документами для 1095 небажаних явищ, що становить 92,9 % від загальної кількості небажаних явищ. Деякі пацієнтки дуже ретельно повідомляли про небажані явища, особливо ті, хто отримував Утрожестан: кількість подій на одну пацієнтку варіювала від 1 до 330. Решту 21 небажане явище отримали із записів про припинення прийому препарату, хоча багато з них вже були враховані за іншими джерелами інформації.
22. Висновок (заключення)	Виходячи з обмеженого розміру вибірки було зроблено висновок, що: - У пацієнток з маткою, які отримували послідовну комбінацію препаратів Естрадерм та Утрожестан, кровотечі виникають рідше, ніж у пацієнток, які отримували комбінацію препаратів Естрадерм та Провера. - Коли менструація все ж таки настає, кровотеча починається раніше, є менш інтенсивною та коротшою за тривалістю у пацієнток, які отримували препарат Утрожестан, ніж у пацієнток, які отримували препарат Провера.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38802536
№1

Переклад зроблено
згідн з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

	- У біоптатах ендометрію не було виявлено значних аномалій в обох групах лікування. - Плазмові рівні прогестерону та 17-α-гідроксипрогестерону значно підвищувалися при застосуванні препарату Утрожестан, що в поєднанні з 17-β-естрадіоловими пластирами забезпечує замісну гормональну терапію, яка є більш фізіологічною та порівнянною з другою фазою овуляторного циклу у жінок у пременопаузі. - Жоден із послідовних комбінованих методів лікування не протидіяв профілактичному впливу естрогенів на втрату кісткової маси у поперековому відділі хребта або стегновій кістці протягом щонайменше двох років. - Рівень глюкози в крові та ліпідний профіль, за винятком тригліцеридів, були порівнянними між препаратами Утрожестан та Провера. - Рівні тригліцеридів у плазмі крові знизився приблизно на 11 % після одного та двох років лікування препаратом Провера, тоді як вони зросли приблизно на 50 % протягом першого року лікування препаратом Утрожестан і приблизно на 34 % після двох років. Більшість результатів були та залишалися в межах діапазону норми. - Згідно з повідомленнями про небажані явища, обидва комбіновані лікування із послідовним застосуванням мали подібний профіль переносимості.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 13

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea.
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	From 31 August 1988 till 17 February 1989.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 60 patients. Actual: .40 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Comparison of the efficacy and safety of Utrogestan® 200 and 300 mg with placebo in the initiation of withdrawal bleeding in non-menopausal patients with secondary amenorrhea.
11. Design of the clinical trial	Single center, prospective, randomized, double blind, placebo controlled study (3 parallel groups)
12. Main inclusion criteria	Normal, healthy women over the age of 18 years who had secondary amenorrhea for a period of at least 60 days. Patients were to have estradiol levels ≥ 60 pg/mL and FSH, LH in the pre-menopausal range of ≤ 40 MIU/mL, serum progesterone ≤ 1 ng/mL and testosterone ≤ 200 ng/dL.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Micronised progesterone Utrogestan®, oral route - Group Utrogestan® 200 mg (2 × 100 mg capsules + 1 placebo capsule) at bedtime. - Group Utrogestan® 300 mg (3 × 100 mg capsules) at bedtime. Duration of treatment: 10 days
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo (3 capsules) at bed time, oral route
15. Concomitant therapy	Patients were allowed the use of other medications during the study, except for exogenous hormone therapy as specified in the protocol.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy parameter was the onset of withdrawal bleeding.
17. Safety evaluation criteria	Adverse reactions were recorded.
18. Statistical methods	Comparison of the Utrogestan® groups to the placebo group with respect to the initiation of withdrawal bleeding using the chi-square test.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Of the 60 acceptable patients, 57% were white, and 40% black. The average age for each group was between 25 and 29 years (range 17 to 48).
20. Efficacy results	Analysis of the results showed that 53% of Utrogestan® 200 mg

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002500 №1 УКРАЇНА
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	patients had withdrawal bleeding, as defined in the protocol; 90% had withdrawal bleeding with Utrogestan® 300 mg and 24% with placebo. The difference between Utrogestan® 300 mg and Utrogestan® 200 mg and Utrogestan® 300 mg and placebo were both statistically significant. The difference between Utrogestan® 200 mg and placebo was not statistically significant, even though the difference was 53% vs 24%.
21. Safety results	The number (%) of patients, by treatment group, experiencing an adverse reactions are shown below. Utrogestan 200 mg – 16 (80%) Utrogestan 300 mg – 15 (71%) Placebo – 14 (66%) As expected, the majority of the adverse experiences are those resulting from the pharmacologic action of progesterone as well as from the onset of withdrawal bleeding. This events include cramping, nausea, abdominal pain and/or bloating and tender or swollen breasts. There were no serious adverse reactions and/or from the onset of withdrawal bleeding.
22. Conclusion	Utrogestan 200 mg and Utrogestan 300 mg both were effective in the initiation of withdrawal bleeding in patients with secondary amenorrhea. The difference from placebo was statistically significant for Utrogestan 200 mg. The percentage of patients experiencing withdrawal bleeding in the three groups was Utrogestan 200 mg 53%, Utrogestan 300 mg 90% and placebo 24%.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 décembre 2023 | 9:37:40 AM CET
6D95AB5A3E064239A9FA181E60D633AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фактори, пов'язані з кровотечею відміни після застосування перорального мікронізованого прогестерону у жінок з вторинною аменореєю.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3.
7. Період проведення клінічного випробування	З 31 серпня 1988 р. по 17 лютого 1989 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнток. Фактична: 60 пацієнток.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняння ефективності та безпеки препарату Утрожестан® 200 та 300 мг з плацебо при ініціюванні кровотечі відміни у неменопаузальних пацієнток із вторинною аменореєю.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове проспективне рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження (3 паралельні групи)
12. Основні критерії включення	Нормальні здорові жінки віком від 18 років, які мали вторинну аменорею тривалістю не менше 60 днів. Пацієнтки повинні були мати рівні естрадіолу ≥ 60 пг/мл та ФСГ, ЛГ у передменопаузальному діапазоні ≤ 40 МО/мл, прогестерону в сироватці крові ≤ 1 нг/мл та тестостерону ≤ 200 нг/дл.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Мікронізований прогестерон Утрожестан®, пероральне застосування. - Утрожестан® 200 мг (2 капсули по 100 мг + 1 капсула плацебо) перед сном. - Утрожестан® 300 мг (3 капсули по 100 мг) перед сном. Тривалість лікування: 10 днів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (3 капсули) перорально, перед сном.
15. Супутня терапія	Пацієнткам було дозволено застосовувати інші лікарські засоби під час дослідження, окрім екзогенної гормональної терапії, як зазначено в протоколі.
16. Критерії оцінки ефективності	Основним показником ефективності була поява кровотечі відміни.
17. Критерії оцінки безпеки	Реєстрували небажані явища.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

18. Статистичні методи	Порівняння груп лікування препаратом Утрожестан® із групою плацебо щодо виникнення кровотечі відміни за допомогою критерію хі-квадрат.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Із 60 включених до дослідження пацієнток 57 % були європеоїдної раси, а 40 % – негроїдної. Середній вік у кожній групі становив від 25 до 29 років (діапазон від 17 до 48 років).
20. Результати ефективності	Аналіз результатів показав, що кровотеча відміни, як визначено у протоколі, виникла у 53 % пацієнток, які отримували Утрожестан® 200 мг; у 90 % пацієнток, які отримували Утрожестан® 300 мг та у 24 % пацієнток, які отримували плацебо. Різниця між лікуваннями Утрожестан® 300 мг та Утрожестан® 200 мг, а також між Утрожестан® 300 мг та плацебо була статистично значущою. Різниця між препаратом Утрожестан® 200 мг та плацебо не була статистично значущою, хоча різниця становила 53 % проти 24 %.
21. Результати безпеки	Кількість (%) пацієнток у групах лікування, у яких спостерігали небажані явища. Утрожестан 200 мг – 16 (80 %) Утрожестан 300 мг – 15 (71 %) Плацебо – 14 (66 %) Як і очікувалося, більшість небажаних явищ є наслідком фармакологічної дії прогестерону, а також кровотечі відміни. Ці явища включають спазми, нудоту, біль у животі та/або здуття живота, а також чутливість або набряклість молочних залоз. Серйозних небажаних явищ та/або кровотеч відміни не спостерігали.
22. Висновок (заключення)	Утрожестан 200 мг та Утрожестан 300 мг були ефективними щодо ініціювання кровотечі відміни у пацієнток із вторинною аменореєю. Різниця з плацебо була статистично значущою для препарату Утрожестан 200 мг. Відсоток пацієнток із кровотечею відміни у трьох групах становив: Утрожестан 200 мг – 53 %, Утрожестан 300 мг – 90 % і плацебо – 24 %.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

Clinical Trial Report No. 14

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Multinational, multicenter, open-label, parallel group trial to evaluate efficacy and safety of micronized progesterone (vaginal capsules) in high risk for preterm delivery women. Protocol No.: UTRO-200-PTD (MISTERI)
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	From 22 October 2012 till 18 December 2013
8. Countries where the clinical trial was conducted	Russia, Ukraine, the Republic of Belarus.
9. Number of study participants	Planned: 220 subjects. Actual: 220 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	**Primary Objective** To improve obstetric outcomes by prolonging pregnancy and thereby reduce the rate of preterm birth (birth prior to 34+0 weeks) with prophylactic use of natural progesterone in a dose of 200 mg per day vaginally in weeks 19-34 of gestation in women at high risk for preterm birth compared to the population frequency. **Secondary Objective** To improve neonatal outcomes and correspondingly reduce total neonatal mortality and morbidity compared to the population frequency.
11. Design of the clinical trial	International open-label, parallel group study.
12. Main inclusion criteria	Patients at high risk for preterm birth should met at least one of criteria 1–3 and all criteria 4–6. 1. Preterm birth or second trimester spontaneous abortion (≥ 16 weeks and < 37 weeks of pregnancy) in medical history. 2. Premature rupture of membranes in medical history (≤ 37 weeks of gestation). 3. Sonographic short cervix (> 10 and < 25 mm) at weeks 18-0 to 24+0 of pregnancy. 4. Pregnancy in all the women must be confirmed by ultrasound at week ≤ 16 so as to make sure that the expected delivery date has been correctly determined. 5. Signed Patient Information Sheet with Informed Consent Form. 6. At least 18 years of age.
13. The investigational medicinal	Utrogestan® 200 mg, soft capsule.

КРАЇНА ЛТД
Ідентифікаційний код 38002596

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

<table>
<tr><td>product, method of administration, strength</td><td>1 capsule contains:
Active substance: 200 mg natural micronized progesterone.
Mode of administration: intravaginally, once a day, at bedtime, daily.
Treatment duration from week 19 to 34 of pregnancy.</td></tr>
<tr><td>14. Comparator, dose, method of administration, strength</td><td>None.</td></tr>
<tr><td>15. Concomitant therapy</td><td>Concomitant therapy
<table>
<tr><th>Medications</th><th>Number of patients</th></tr>
<tr><td>Vitamins</td><td>178</td></tr>
<tr><td>Food supplements (iodine, calcium, potassium, magnesium)</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Iron preparation</td><td>31</td></tr>
<tr><td>Spasmolytics and tocolytics</td><td>31</td></tr>
<tr><td>Antibiotics</td><td>23</td></tr>
<tr><td>Anticoagulant</td><td>21</td></tr>
<tr><td>NSA</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Antifungal agents (including topical)</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Antihypertensive drug</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Local antiseptics</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Homeopathic medicine</td><td>8</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>16. Efficacy evaluation criteria</td><td>Primary endpoints:
Obstetric: delivery prior to 34 full weeks of pregnancy (Yes / No) – outcome of treatment period of less than 34+0 weeks
Secondary endpoint:
• Gestational age at delivery
• Neonatal: total neonatal mortality rate and morbidity rate of two neonatal diseases – bronchopulmonary dysplasia in babies born at ≤ 32 weeks of gestation and brain damage based on neurosonography
• Foetal and newborn death after enrolment
• Rate of individual components of primary neonatal outcome
• Other serious neonatal complications
• Number of days on respiratory support (artificial respiration)
• Administration of a surfactant
• Number of days on oxygen support</td></tr>
<tr><td>17. Safety evaluation criteria</td><td>• Frequency and severity of all adverse events (AE) on the part of the mother, including frequency and severity of drug-related adverse events.
• Frequency and severity of all adverse events on the part of the foetus.</td></tr>
<tr><td>18. Statistical methods</td><td>Quantitative data were summarised using the mean, standard deviation, median, and minimum and maximum values. Qualitative data are summarised by frequency and percentage. All statistical tests are bilateral at a significance value of 0.05.
Fisher's exact test or the chi-square test (as applicable) was used to compare frequency values, ANOVA (parametric vs nonparametric depending on the nature of data distribution) to compare continuous parameters, and the Mann-Whitney test to compare rank-order categorical parameters.</td></tr>
</table>

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	The primary endpoint was evaluated by calculating absolute risk compared with the population parameter taken from the literature data. 95% confidence intervals for relative risk and identified relative risk reduction are given. Safety evaluation included calculation of total number, frequency and severity of AE. Safety evaluation also included evaluation of the frequency and severity of adverse events in newborns, the newborns' condition, neurosonography data and data on management of newborns in the obstetric hospital.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	A total of 220 pregnant women were enrolled in the study, 110 in each group aged 20 to 42 years (30 ± 4.85) with median gestation of 21 weeks and 3 days.
20. Efficacy results	109 group 1 patients (cervical shortening) and 110 group 2 patients (anamnestic risk of preterm delivery) were included in the efficacy analysis. One patient discontinued and was unavailable for further observation due to relocation. *Gestational age at delivery was as follows.* Preterm births: 23 weeks, 24 weeks, 26 weeks, 28 weeks, 29 weeks, 32 weeks (three cases), 33 weeks (4 cases). These 12 cases, along with a miscarriage at less than 23 weeks, were included in the primary endpoint analysis as a failure to prevent preterm birth (n = 13). In another 23 cases the delivery term was 34 to 37 weeks. 183 patients gave birth at 37 weeks or more. In one case the patient was lost for further observation and the delivery term is unknown. *Delivery methods.* Vaginal delivery – 151 Planned caesarean section – 42 Emergency caesarean section – 25 Miscarriage – 1 No data – 1 Efficacy analysis was performed in each subgroup as well as in the general group. A comparison was made with preterm birth population risk, which is at least 25% according to the literature data. *General group.* Compared with the literature data, relative risk of preterm birth was 0.22 (95% CI 0.12–0.4), and relative risk reduction was 0.78 (95% CI 0.61–0.88). Number needed to treat was 5 (95% intervals from 4 to 7). *Cervical shortening group.* Compared with the literature data, relative risk of preterm birth was 0.22 (95% CI 0.1–0.48), and relative risk reduction was 0.8 (95%CI 0.52–0.9). Number needed to treat was 5 (95% intervals from 4 to 7). *Anamnestic risk factors group.* Compared with the literature data, relative risk of preterm birth was 0.22 (95% CI 0.1–0.48), and relative risk reduction was 0.8 (95% CI 0.52–0.9). Number needed to treat was 5 (95% intervals from 4 to 8). Statistical significance of preterm birth risk reduction prior to

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
№1
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	34 weeks was 0.000013 in the general group, 0.003 in the cervical shortening group, and 0.0028 in the anamnestic risk factors group. The newborn analysis included 218 cases (118 girls and 100 boys). Weight was 3,163 ± 538 g (840 to 4,950 g) Median 1-minute and 5-minute Apgar score was 8. One stillbirth occurred (at 24 weeks).
21. Safety results	The safety analysis included 220 patients. 110 patients (50.0%) experienced at least one AE during the study. The AE were categorised as serious in 6 cases (walking pneumonia, gestosis, foetal growth retardation, threatened preterm birth, premature discharge of amniotic fluid, pruritus gravidarum). The event was categorised in all cases as serious because hospitalisation was required. 16 adverse events occurred in the parturients in the postpartum period: 13 cases of anaemia, 2 cases of lochiometra, and 1 case of chorioamnionitis. There were a total of 44 adverse events in the newborns, one serious (cavernous haemangioma). 17 newborns required oxygen; 15 of them received oxygen for 1 to 3 days, one for 10 days, and another for 39 days. Surfactant was administered to 5 newborns. Neurosonography was performed on 198 newborns. 194 had normal ventricle size. 4 had increased ventricle size. Subependymal haemorrhage was found in 2 cases and intraventricular haemorrhage in 1.
22. Conclusion	• It can be concluded from the obtained data that the risk of preterm birth prior to 34 weeks is effectively reduced by treatment with Utrogestan® 200 mg, soft capsule for vaginal use in patients with preterm birth risk factors (cervical shortening and/or medical history of preterm birth and/or premature rupture of membranes). • It can be concluded from the obtained data that Utrogestan® 200 mg, soft capsule for vaginal use have a favourable safety and tolerability profile.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 dicembre 2023 | 9:37:46 AM CET
6D95AB5A2E064239A6FA181E50D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director)

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатонаціональне багатоцентрове відкрите дослідження у паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки мікронізованого прогестерону (вагінальні капсули) у жінок з високим ризиком передчасних пологів. Протокол №: UTRO-200-PTD (MISTERI)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3.
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 жовтня 2012 р. по 18 грудня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Росія, Україна, Республіка Білорусь
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 220 учасниць. Фактична: 220 учасниць.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Основна мета** Покращити акушерські результати шляхом пролонгування вагітності й тим самим знизити частоту передчасних пологів (пологи до 34+0 тижнів) шляхом профілактичного застосування природнього прогестерону в дозі 200 мг на добу вагінально на 19–34 тижнях гестації у жінок з високим ризиком передчасних пологів порівняно з популяційною частотою. **Вторинна мета** Покращити неонатальні наслідки та, відповідно, знизити загальну неонатальну смертність та захворюваність порівняно з популяційною частотою.
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне відкрите дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Пацієнтки з високим ризиком передчасних пологів повинні відповідати принаймні одному з критеріїв 1–3 та всім критеріям 4–6. 1. Передчасні пологи або мимовільний аборт у другому триместрі (≥ 16 тижнів і < 37 тижнів вагітності) в анамнезі. 2. Передчасний розрив плодових оболонок в анамнезі (< 37 тижнів вагітності). 3. Сонографічно коротка шийка матки (10 – 25 мм) у терміні вагітності від 18-0 до 24+0 тижнів.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

<table>
<tr><td></td><td>4. Вагітність у всіх жінок повинна бути підтверджена ультразвуковим дослідженням на тижні ≤ 16, щоб переконатися, що очікувана дата пологів була визначена правильно.
5. Підписаний інформаційний листок пацієнта з формою інформованої згоди.
6. Вік не менше 18 років.</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Утрожестан®, капсули м'які, 200 мг.
1 капсула містить:
діюча речовина: природній мікронізований прогестерон 200 мг.
Спосіб застосування: інтравагінально, один раз на добу, перед сном, щоденно.
Тривалість лікування з 19-го по 34-й тиждень вагітності.</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Не було.</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Супутня терапія
<table>
<tr><th>Препарати</th><th>Кількість пацієнток</th></tr>
<tr><td>Вітаміни</td><td>178</td></tr>
<tr><td>Харчові добавки (йод, кальцій, калій, магній)</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Препарати заліза</td><td>31</td></tr>
<tr><td>Спазмолітики та токолітики</td><td>31</td></tr>
<tr><td>Антибіотики</td><td>23</td></tr>
<tr><td>Антикоагулянти</td><td>21</td></tr>
<tr><td>НПЗЗ</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Протигрибкові засоби (включаючи місцеві)</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Антигіпертензивні препарати</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Місцеві антисептики</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Гомеопатичні препарати</td><td>8</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Первинні кінцеві точки:
• Акушерські: пологи до 34 повних тижнів вагітності (так/ні) – результат лікування в терміні менше 34+0 тижнів.
Вторинні кінцеві точки:
• Гестаційний вік при розродженні.
• Неонатальні: загальна неонатальна смертність та захворюваність на два неонатальних захворювання – бронхолегенева дисплазія у дітей, народжених у терміні гестації ≤ 32 тижні, та ураження головного мозку за даними нейросонографії.
• Смертність плода та новонароджених після зарахування.
• Частота окремих компонентів первинного неонатального результату.
• Інші серйозні неонатальні ускладнення.
• Кількість днів на респіраторній підтримці/штучному підданні.
• Застосування сурфактанту.
• Кількість днів на кисневій підтримці.</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>• Частота та тяжкість усіх небажаних явищ, зокрема, критерії, включаючи частоту та тяжкість небажаних явищ, пов'язаних з прийомом лікарського засобу.</td></tr>
</table>

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінаурік Н.В.

	• Частота і тяжкість усіх небажаних явищ з боку плода.
18. Статистичні методи	Кількісні дані були узагальнені з використанням середнього значення, стандартного відхилення, медіани, а також мінімального та максимального значень. Якісні дані узагальнені за частотою та відсотком. Всі статистичні тести є двосторонніми при значущості 0,05. Точний критерій Фішера або критерій хі-квадрат (у відповідних випадках) використовували для порівняння частот, ANOVA (параметричний або непараметричний залежно від характеру розподілу даних) – для порівняння безперервних параметрів, а критерій Манна-Уітні – для порівняння рангових категоріальних параметрів. Первинну кінцеву точку оцінювали шляхом розрахунку абсолютного ризику порівняно з популяційним параметром, взятим із літературних даних. Наведено 95 % довірчі інтервали для відносного ризику та виявленого відносного зниження ризику. Оцінка безпеки включала розрахунок загальної кількості, частоти та тяжкості небажаних явищ. Оцінка безпеки також включала оцінку частоти та тяжкості небажаних явищ у новонароджених, стану новонароджених, даних нейросонографії та даних щодо ведення новонароджених в акушерському стаціонарі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження включили 220 вагітних жінок, по 110 у кожну групу, віком від 20 до 42 років (30 ± 4,85) із середнім терміном вагітності 21 тиждень і 3 дні.
20. Результати ефективності	109 пацієнток групи 1 (вкорочення шийки матки) та 110 пацієнток групи 2 (анамнестичний ризик передчасних пологів) включили в аналіз ефективності. Одна пацієнтка припинила лікування та була недоступна для подальшого спостереження у зв'язку з переїздом. *Гестаційний вік на момент пологів був наступним:* Передчасні пологи: 23 тижні, 24 тижні, 26 тижнів, 28 тижнів, 29 тижнів, 32 тижні (три випадки), 33 тижні (4 випадки). Ці 12 випадків, а також викидень у термін менше 23 тижнів, були включені в аналіз первинної кінцевої точки як невдачі в запобіганні передчасним пологам (n = 13). В інших 23 випадках термін пологів становив від 34 до 37 тижнів. 183 пацієнтки народили у термін 37 тижнів або більше. В одному випадку пацієнтка була втрачена для подальшого спостереження і термін пологів невідомий. *Методи розродження.* Вагінальні пологи – 151 Плановий кесарів розтин – 42 Екстрений кесарів розтин – 25 Викидень – 1 Немає даних – 1

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

	Аналіз ефективності проводили у кожній підгрупі, а також у загальній групі. Порівняння виконували з популяційним ризиком передчасних пологів, який за даними літератури становить щонайменше 25 %. *Загальна група.* Порівняно з літературними даними, відносний ризик передчасних пологів становив 0,22 (95 % ДІ 0,12–0,4), а відносне зниження ризику – 0,78 (95 % ДІ 0,61–0,88). Кількість необхідних лікувань становила 5 (95 % інтервал від 4 до 7). *Група вкорочення шийки матки.* Порівняно з літературними даними, відносний ризик передчасних пологів становив 0,22 (95 % ДІ 0,1–0,48), а відносне зниження ризику – 0,8 (95 % ДІ 0,52–0,9). Кількість необхідних лікувань становила 5 (95 % інтервал від 4 до 8). *Група анамнестичних факторів ризику.* Порівняно з літературними даними, відносний ризик передчасних пологів становив 0,22 (95 % ДІ 0,1–0,48), а відносне зниження ризику – 0,8 (95 % ДІ 0,52–0,9). Кількість необхідних лікувань становила 5 (95 % інтервал від 4 до 8). Статистична значущість зниження ризику передчасних пологів до 34 тижнів становила 0,000013 у загальній групі, 0,003 у групі вкорочення шийки матки та 0,0028 у групі анамнестичних факторів ризику. Аналіз новонароджених включав 218 випадків (118 дівчаток і 100 хлопчиків). Маса тіла становила 3 163 ± 538 г (від 840 до 4 950 г). Медіана оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині та на 5-й хвилині становила 8 балів. Був один випадок мертвонародження (у термін 24 тижні).
21. Результати безпеки	Аналіз безпеки включав 220 пацієнток. У 110 пацієнток (50,0 %) під час дослідження виникло щонайменше одне небажане явище. У 6 випадках небажані явища були класифіковані як серйозні (легка пневмонія (перенесена «на ногах»), гестоз, затримка росту плода, загроза передчасних пологів, передчасне відходження навколоплідних вод, свербіж вагітних). У всіх випадках небажані явища були класифіковані як серйозні, оскільки вимагали госпіталізації. 16 небажаних явищ виникли у породіль у післяпологовому періоді: 13 випадків анемії, 2 випадки лохіометри та 1 випадок хоріоамніоніту. У новонароджених було загалом 44 небажаних явища, одне з яких було серйозним (кавернозна гемангіома). 17 новонароджених потребували оксигенотерапії, 15 з них отримували кисень від 1 до 3 днів, один – 19 днів і ще один – 39 днів. Сурфактант вводили 5 новонародженим.

«КРАТІЯ-ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

	Нейросонографію виконували 198 новонародженим. 194 мали нормальний розмір шлуночків. 4 мали збільшений розмір шлуночків. У 2 випадках виявили субепендимальний крововилив, в 1 – внутрішньошлуночковий крововилив.
22. Висновок (заключення)	• З отриманих даних можна зробити висновок, що ризик передчасних пологів до 34 тижнів ефективно знижується при лікуванні препаратом Утрожестан®, капсули м'які, 200 мг для вагінального застосування у пацієнток із факторами ризику передчасних пологів (вкорочення шийки матки та/або передчасні пологи в анамнезі та/або передчасний розрив плодових оболонок). • З отриманих даних можна зробити висновок, що Утрожестан®, капсули м'які, 200 мг для вагінального застосування, має сприятливий профіль безпеки та переносимості.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.

Clinical Trial Report No. 15

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Prevention of endometrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern Protocol No.: FORMAT 2B604A
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of the clinical trial	From 1980 till 1987.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA, France.
9. Number of study participants	Planned: no data available. Actual: selected: 236 women, analyzed: 157 women having been treated for at least five years.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the endometrial situation of patients having used regularly, for at least 5 years, different combinations of Oestrogel ® and Utrogestan®. To determine the relative influence of: • induction of withdrawal bleeding • endometrial histologic (secretory transformation, mitotic activity) and macroscopic (hysteroscopy) characteristic on prevention of endometrial hyperplasia during long term hormonal replacement therapy.
11. Design of the clinical trial	Open, non-controlled single centre study.
12. Main inclusion criteria	• non hysterectomized menopausal women • having, before the beginning of hormone replacement therapy, plasma levels of: - E2 < 40 pg/ml - LH > 20 mUI/ml - FSH > 20 mUI/ml • having used hormone replacement therapy continuously during the survey period • having used Oestrogel and Utrogestan only during the survey period, excluding any other oestrogen or progestin preparation in addition or replacement of these therapies • without breast or uterine contraindication to hormone replacement therapy
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Initial treatment (first three months): • Oestrogel – Percutaneous route – 2.5 g gel daily (1.5 mg E2/day) for 21 days out of 28 days cycles (D1-21) •associated with Utrogestan® – (100 mg micronized progesterone capsules) – oral route – 2 capsules/day (200 mg P) at bedtime for 14 days out of 28 days cycles (D8-21)

«КРАТІЯ ЛТД»
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	The initial Oestrogel dose was eventually increased to 5 g gel daily (3 mg E2) if improvement of climacteric symptoms was not obtained. The monthly duration of E2 treatment was prolonged to 25 days/28 in the case of recurrence of clinical symptoms during the treatment-free week. The initial Utrogestan dose was eventually increased in patients willing to have regular withdrawal bleedings and who did not have it with 200 mg/day. The monthly duration of Utrogestan treatment was shortened to 10 or 12 days in the case of early uterine bleeding appearing before the end of the course of each cycle of treatment. • 4 groups I: Oestrogel: 2,5 g (1,5 mg E2)/day, D1-21 (or 1-25)/28 + Utrogestan 2 capsules (200 mg P)/day, D8-21 (or 10-21, or 13-21) no treatment D22-28 (or 26-28) II: Oestrogel: 2,5 g (1,5 mg E2)/day, D1-21 (or 1-25)/28 + Utrogestan 3 capsules (300 mg P)/day, D8-2 1 (or 10-21, or 12-21) no treatment D22-28 (or 26-28) III: Oestrogel: 5 g (3 mg E2)/day, D1-21 (or 1-25)/28 + Utrogestan 2 capsules (200 mg P)/day, D8-21 (or 10-21, or 12-21) no treatment D22-28 (or 26-28) IV: Oestrogel 5 g (3 mg E2)/day, Dl-21 (or 1-25)/28 + Utrogestan 3 capsules (300 mg P)/day, D8-21 (or 10-21, or 12-21) not treatment 022-28 (or 26-28) Duration of treatment: at least 5 years (mean duration: 5.7 years)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	Estradiol plasma levels Estradiol plasma levels were measured by radioimmunoassay once a year during the last 10 days of an estrogen treatment cycle and, during the last year of the study, within 3 days before or after the endometrial biopsy.
17. Safety evaluation criteria	•Bleeding were recorded during the one year prospective part of the study in the 157 analyzed women * «cyclic withdrawal bleeding» was defined as any bleeding happening between the last two days of the treatment and the first two days of the next treatment. * «irregular bleeding» was defined as any bleeding happening after the first two days and prior the last two days of each treatment. • Endometrial biopsy: - endometrial biopsy was performed during the one year prospective part of the study, and scheduled between day 2 to 14 of Utrogestan treatment. - the following criteria were examined: * degree of secretory transformation * degree of eventual hyperplasia *degree of mitotic activity expressed as mitotic index: number of mitoses/1000 cells. (4000 cells were counted for each biopsy) • Endometrial biopsy was performed in the 153 women who

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	did not have a curettage • Hysteroscopy an ambulatory gas hysteroscopy was performed in the case of microscopically insufficient material removed during the first biopsy attempt.
18. Statistical methods	Single regression analysis was used to calculate the correlation between mitoses and the duration of P exposure
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The ages at time of biopsy of women with or without cyclic bleeding did not differ (58.7 ± 3 and 59.3 ± 4), nor did the years since menopause (9.3 ± 3 vs 8.4 ± 3).
20. Efficacy results	In the 129 patients using Low E2 treatment (groups I and II), mean plasma estradiol level during the last five years of treatment was 78 ± 1,8 Pg/mL (Standard error of the mean, SEM)
21. Safety results	1) Bleeding pattern: During the last twelve months of the study, 4 out of 157 women (2%) presented at least two episodes of irregular bleeding, 34 (21%) presented regular cyclic bleedings, 119 (77%) experienced no bleeding •Among the 34 women with regular cyclic bleeding, 21 (61,7 %) used a high E2 dose and 13 (38,2 %) used a low E2 dose. 26 out of these 34 women (76,4 %) used a high P dose. •The highest incidence of cyclic bleedings (83 %) was observed in the high E2/high P group. • The highest incidence of amenorrhea (88 %) was observed in the Low E/Low P group. 2) Endometrial biopsy: • 4 women developed irregular bleeding. A curettage was performed. The tissue morphology showed benign endometrial polyp in three of them, and a sub mucosal leiomyoma in the fourth patient. • In the 153 remaining women: - 53 biopsy attempts produced adequate amount of endometrial tissue for histologic examination - 13 biopsy attempts produced inadequate tissue for histologic examination - in 87 women, biopsy was not successfull, and they had a hysteroscopy - there was 100 % recovery of endometrial tissue in the High E2/High P group, but only 18 % in the low E2/low P group. - in the 53 biopsies with adequate amount of endometrium: *None showed a late progestational (secretory) maturation - 24 (45,2 %) showed minimal progestational (secretory) maturation - 17 (32 %) showed marginal progestational (secretory) maturation - 12 (22,6 %) showed sub progestational (secretory) maturation *the level of progestational maturation clearly influenced the presence an absence of endometrial bleeding - 84 % of women with minimal progestational maturation and only 20 % of women with sub progestational maturation experienced cyclic withdrawal bleedings

«КРАТІЯ ЛТД»
38002596
№1
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	- the women who had no tissue available at biopsy had the lowest incidence of bleedings (2 %). * the 53 endometrial samples showed glandular epithelium with a mean of 1,7 mitoses (0 to 21) per 1000 epithelial cells - The women having received 9 days or more of progesterone therapy at the time of biopsy had lower mitotic activity: 0,28/1000 (0 to 2) than the women having received 8 or less days of progesterone therapy at the time of biopsy: 4,27/1000 (0 to 21) - There was a significant negative correlation (r = -0,52) between duration of P exposure and mitotic activity. - No correlation was found between mitotic activity and stages of progestational maturation. 3) Hysteroscopy: • In those 87 women in whom the first endometrial biopsy was not successfull, the hysteroscopy showed macroscopic atrophy of endometrial mucosa. None of them showed endometrial hyperplasia nor adenocarcinoma.
22. Conclusion	None of the women receiving any of the combined estradiol/progesterone regimens showed endometrial hyperplasia in the biopsy or hysteroscopy procedure. This long term study does not support the concept that complete secretory changes and cyclic withdrawal bleedings are necessary to prevent endometrial hyperplasia during replacement therapy in menopausal women.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 dicembre 2023 | 9:37:52 AM CET
9D35AB5A3E064239A9FA181E50D533AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

Звіт про клінічне випробування № 15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Профілактика гіперплазії ендометрія пероральним прогестероном під час тривалої замісної терапії естрадіолом. Вплив на секреторні зміни та характер кровотечі. Протокол №: FORMAT 2B604A
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV.
7. Період проведення клінічного випробування	З 1980 р. по 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: дані відсутні. Фактична: відібрано – 236 жінок; проаналізовано – 157 жінок, які отримували лікування принаймні 5 років.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити стан ендометрія у пацієнток, які регулярно, протягом щонайменше 5 років, застосовували різні комбінації препаратів Естрожель® та Утрожестан®. Визначити відносний вплив на: • індукцію кровотечі відміни • гістологічні (секреторна трансформація, мітотична активність) та макроскопічні (гістероскопія) характеристики ендометрія щодо профілактики гіперплазії ендометрія під час тривалої замісної гормональної терапії.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите неконтрольоване одноцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	• жінки в менопаузі, яким не виконували гістеректомію • до початку замісної гормональної терапії рівні в плазмі крові: - E2 < 40 пг/мл - ЛГ > 20 мМО/мл - ФСГ > 20 мМО/мл • безперервний прийом замісної гормональної терапії протягом періоду обстеження • протягом періоду обстеження застосування тільки препаратів Естрожель та Утрожестан, без застосування інших препаратів естрогену або прогестину як доповнення або заміни цих препаратів

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.

	• відсутність протипоказань до замісної гормональної терапії з боку молочних залоз або матки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Початкове лікування (перші три місяці): - Естрожель – черезшкірно – 2,5 г гелю на добу (1,5 мг Е2/добу) протягом 21 дня у 28-денних циклах (Дні 1–21) - поєднано з препаратом Утрожестан® (капсули мікронізованого прогестерону по 100 мг) – перорально – 2 капсули на добу (200 мг Р) перед сном протягом 14 днів у 28-денних циклах (Дні 8–21) Початкова доза препарату Естрожель була згодом збільшена до 5 г гелю на добу (3 мг Е2), якщо не було досягнуто покращення клімактеричних симптомів. Щомісячну тривалість лікування Е2 подовжували до 25 днів/28 у разі рецидиву клінічних симптомів протягом тижня, вільного від лікування. Початкову дозу препарату Утрожестан з часом збільшували пацієнткам, які бажали мати регулярні кровотечі відміни та не мали таких кровотеч на тлі початкової дози 200 мг/добу. Щомісячну тривалість лікування препаратом Утрожестан скорочували до 10 або 12 днів у разі ранньої маткової кровотечі, що з'являлася до закінчення курсу кожного циклу лікування. • 4 групи I: Естрожель: 2,5 г (1,5 мг Е2)/добу, Дні 1–21 (або 1–25)/28 + Утрожестан 2 капсули (200 мг Р)/добу, Дні 8–21 (або 10–21, або 12–21), без лікування Дні 22–28 (або 26–28). II: Естрожель: 2,5 г (1,5 мг Е2)/добу, Дні 1–21 (або 1–25)/28 + Утрожестан 3 капсули (300 мг Р)/добу, Дні 8–21 (або 10–21, або 12–21), без лікування Дні 22–28 (або 26–28). III: Естрожель: 5 г (3 мг Е2)/ добу, Дні 1–21 (або 1–25)/28 + Утрожестан 2 капсули (200 мг Р)/добу, Дні 8–21 (або 10–21, або 12–21), без лікування Дні 22–28 (або 26–28). IV: Естрожель: 5 г (3 мг Е2)/ добу, Дні 1–21 (або 1–25)/28 + Утрожестан 3 капсули (300 мг Р)/добу, Дні 8–21 (або 10–21, або 12–21), без лікування Дні 22–28 (або 26–28). Тривалість лікування щонайменше 5 років (середня тривалість: 5,7 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не було.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Рівні естрадіолу в плазмі крові Рівні естрадіолу в плазмі вимірювали радіоімунним методом один раз на рік протягом останніх 10 днів циклу лікування естрогенами та протягом останнього року дослідження в межах 3 днів до або після біопсії ендометрія.
17. Критерії оцінки безпеки	• Кровотечі реєстрували протягом одного року проспективної частини дослідження у 157 проаналізованих жінок. * «Циклічна кровотеча відміни» визначалася як будь-яка кровотеча, що виникла між останніми двома днями лікування та першими двома днями наступного лікування.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код юридичної особи
38002596

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурис Н.В.

	* «Нерегулярні кровотечі» визначалися як будь-які кровотечі, що виникали після перших двох днів і до останніх двох днів кожного курсу лікування. • Біопсія ендометрія: - Біопсію ендометрія проводили протягом одного року проспективної частини дослідження та призначали між Днями 2 і 14 лікування препаратом Утрожестан. - Досліджували наступні критерії: * ступінь секреторної трансформації * ступінь кінцевої гіперплазії *ступінь мітотичної активності, виражений як мітотичний індекс: кількість мітозів/1000 клітин. (4000 клітин підраховували для кожної біопсії). • Біопсія ендометрія була проведена у 153 жінок, яким не проводили вишкрібання • Гістероскопія Амбулаторну газову гістероскопію проводили у разі мікроскопічно недостатнього обсягу матеріалу, видаленого під час першої спроби біопсії.
18. Статистичні методи	Для розрахунку кореляції між мітозами та тривалістю експозиції прогестероном використовували однофакторний регресійний аналіз.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	На момент біопсії вік жінок з циклічними кровотечами та без них не відрізнявся (58,7 ± 3 та 59,3 ± 4), так само як час (у роках), що минув з моменту менопаузи (9,3 ± 3 проти 8,4 ± 3).
20. Результати ефективності	У 129 пацієнток, які отримували лікування естрадіолом у низькій дозі (групи I і II), середній рівень естрадіолу в плазмі крові протягом останніх п'яти років лікування становив 78 ± 1,8 пг/мл (стандартна помилка середнього значення, SEM).
21. Результати безпеки	1) Характер кровотечі: Протягом останніх дванадцяти місяців дослідження у 4 з 157 жінок (2 %) спостерігали щонайменше два епізоди нерегулярних кровотеч, у 34 (21 %) – регулярні циклічні кровотечі, у 119 (77 %) – кровотеч не було • Серед 34 жінок із регулярними циклічними кровотечами 21 (61,7 %) застосовували високу дозу естрадіолу і 13 (38, 2%) – низьку дозу естрадіолу. 26 з цих 34 жінок (76,4 %) застосовували високу дозу прогестерону. • Найвищу частоту циклічних кровотеч (83 %) спостерігали в групі високої дози естрадіолу та високої дози прогестерону. • Найвищу частоту аменореї (88 %) спостерігали у групі низької дози естрадіолу та низької дози прогестерону. 2) Біопсія ендометрія: • У 4 жінок виникла нерегулярна кровотеча. Було проведено вишкрібання. Морфологія тканин показала доброякісний поліп ендометрія у трьох з них і підслизову лейоміому у четвертої пацієнтки. • У решти 153 жінок:

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

	- 53 спроби біопсії дали достатню кількість тканини ендометрія для гістологічного дослідження; - 13 спроб біопсії не дали достатньої кількості тканини для гістологічного дослідження; - у 87 жінок біопсія не була успішною, і їм було проведено гістероскопію; - у групі високої дози естрадіолу та високої дози прогестерону спостерігали 100 % відновлення тканини ендометрія, а в групі низької дози естрадіолу та низької дози прогестерону – лише 18 %. - у 53 біопсіях із достатньою кількістю ендометрія: *У жодній не виявили пізнього прогестаційного (секреторного) дозрівання - 24 (45,2 %) показали мінімальне прогестаційне (секреторне) дозрівання; - 17 (32 %) мали маргінальне прогестаційне (секреторне) дозрівання; - 12 (22,6 %) – субпрогестаційне (секреторне) дозрівання; *Рівень прогестаційного дозрівання чітко впливав на наявність чи відсутність ендометріальних кровотеч - 84 % жінок із мінімальним прогестаційним дозріванням і лише 20 % жінок із субпрогестаційним дозріванням мали циклічні кровотечі відміни; - у жінок, у яких при біопсії не було доступної тканини, частота кровотеч була найнижчою (2 %). * 53 зразки ендометрія мали залозистий епітелій із середнім показником 1,7 мітозів (від 0 до 21) на 1000 епітеліальних клітин. - Жінки, які отримували прогестеронову терапію протягом 9 днів або більше на момент біопсії, мали нижчу мітотичну активність: 0,28/1000 (від 0 до 2), ніж у жінок, які отримували прогестеронову терапію 8 або менше днів на момент біопсії: 4,27/1000 (від 0 до 21). - Існувала значна негативна кореляція (r = -0,52) між тривалістю експозиції прогестероном і мітотичною активністю. - Кореляції між мітотичною активністю та стадіями прогестаційного дозрівання не виявили. 3) Гістероскопія: • У тих 87 жінок, у яких перша біопсія ендометрія не була успішною, гістероскопія показала макроскопічну атрофію слизової оболонки ендометрія. У жодної з них не було виявлено ні гіперплазії ендометрія, ні аденокарциноми.
22. Висновок (заключення)	У жодної з жінок, які отримували комбіновані схеми естрадіолу/прогестерону, не було виявлено гіперплазії ендометрія за результатами біопсії або гістероскопії. Це довготривале дослідження не підтверджує концепцію, що для запобігання гіперплазії ендометрія під час замісної терапії у жінок в менопаузі необхідні повні секреторні зміни та циклічні кровотечі відміни.

Заявник Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

(власник реєстраційного посвідчення)

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань



Переклад зроблено
згідн з оригінал.м
Достовірність
перекладу засвідчую
Кінауріс Н.В.

Clinical Trial Report No. 16

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	UTROGESTAN® 300 mg capsule
2. Applicant	Besins Healthcare SA, Belgium
3. Manufacturer	Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Changes requiring new registration. Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	In-vivo effects of transdermal Estradiol + oral Progesterone vs oral Conjugated Equine Estrogens + Medroxyprogesterone Acetate on normal human breast cells proliferation: a randomized comparative study. Protocol No.: 05 - UTROGEL – 01
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of the clinical trial	From 12 May 2006 till 11 Mar 2008.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	Planned: 80 subjects (minimum 70 evaluable subjects). Actual: 77 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objectives of this study were to compare the proliferation and apoptosis markers in mammary biopsies before and after 2 cycles of two different HRT. The secondary objectives were evaluation of mammographic density and vascularization and measurement of VEGF expression in mammary biopsies before and after 2 cycles of HRT.
11. Design of the clinical trial	Monocentric, 2 ways, open (observer-blinded) randomized study.
12. Main inclusion criteria	Healthy postmenopausal women, without known breast pathology and with normal mammary X-ray, between 40 and 66 years of age, not taking hormone therapy for at least three months before inclusion. Post-menopausal status is recognized as one of the following: 12 months or more of spontaneous amenorrhea or 1 month after bilateral oophorectomy.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Oestrogel® and Utrogestan®: 2 cycles of 28 days. Oestrogel 2.5 g/day 14 days, topical application + 14 days Oestrogel 2.5 g/day, topical application associated with 200 mg Utrogestan per day, oral route.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Premelle cycle® (2 cycles of 28 days of treatment: 14 days of CEE alone 0.625 mg/day and 14 days of combined treatment CEE 0.625 mg/day + MPA 5 mg/day, oral route)
15. Concomitant therapy	No data available
16. Efficacy evaluation criteria	No efficacy assessments were performed
17. Safety evaluation criteria	1. Stereotactic medium (2.0 mm) needle breast biopsy in normal tissue of the upper lateral quadrant of the left breast at baseline and at the end of treatment with

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	immunohistochemical analysis of apoptosis markers: Bcl-2, caspase-3, Proliferation markers: (Ki-67), and receptors: (ERα, ERβ, PRA, PRB, VEGF). 2. Mammographic density of the left breast at baseline and at the end of treatment classified according to Bi-RAD and digitized assessment of the dense area of the left cranio-caudal view image was measured by using a computer-assisted program (Cumulus, Sierra plus, Systems Corporation, Medical Imaging, Herndon, VA) 3. Abnormalities on mammography of both breasts were evaluated at baseline and after 2 months of treatment (54-56) days. No women with abnormalities at baseline were included in the study. 4. Physical and gynaecological examinations were performed at screening before inclusion. After 2 months of treatment there was a new physical examination. 5. Laboratory assessments were performed at screening before inclusion at baseline and after 2 months of treatment (54-56 days). 6. During treatment subject recorded subjective AEs on a diary card. Elicited reports of AEs were recorded on end of treatment visit. A telephone contact was performed after half time (1 month) of treatment. *Compliance assessments*: Comparison of serum levels of estradiol before and at the end of treatment. Empty packages of used drugs were collected at endpoint of treatment visit.
18. Statistical methods	The null hypothesis of no change in the proportion of Ki- 67 positive cells from baseline to end of treatment was tested against the alternative hypothesis using the Wilcoxon Signed Rank test. The null hypothesis of no change in breast density from baseline to end of treatment was tested against the alternative hypothesis using the Wilcoxon Signed Rank test. The null hypothesis of no difference in increase from baseline to end of treatment of the proportion of Ki-67 positive cells between the Test product and the Reference therapy was tested using the Mann-Whitney U-test. The null hypothesis of no difference in increase/decrease from baseline to end of treatment of the proportion of bcl-2 positive cells between the Test product and the Reference therapy was tested using the Mann-Whitney U-test. The significance of possible correlations between serum hormone levels on the one hand and the proportion of Ki-67 or bcl-2 positive cells on the other was tested using the Spearman's rank correlation test. The null hypothesis of no change in each laboratory parameter has been tested using the Wilcoxon Signed Rank test. The null hypotheses of no difference in change in each laboratory parameter between treatment groups and of no difference of any of the above parameters at baseline and two months between treatment groups has been tested using the Mann-Whitney U-test. The adverse events are presented by subject and the listing

«КРАПЛЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	includes detailed information according to the evaluations collected and stored in the database.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	No data available
20. Efficacy results	Not applicable
21. Safety results	Primary and secondary endpoints: The null hypothesis was rejected for the reference therapy oral CEE/MPA which induced a highly significant increase in breast cell proliferation (proportion of Ki-67 positive cells) ($p = 0.003$). In contrast the null hypothesis could not be rejected for the test product percutaneous E2/oral progesterone (n.s). For difference between treatments the null hypothesis was rejected at borderline significance ($p = 0.05$). The null hypothesis was rejected for the anti-apoptotic protein bcl-2 in the total material where it decreased ($p = 0.01$). Among CEE/MPA users anti-apoptotic protein bcl-2 there was a numeric insignificant decrease in the percentage of positive cells and for women on E2/progesterone the decrease in bcl-2 approached significance ($p = 0.06$). A significant negative correlation was found between the serum levels of free testosterone and proliferation of the breast epithelium ($p < 0.05$). An evaluation of the feasibility for use in healthy women of Core needle biopsy (CNB) in this study in comparison to Fine needle aspiration (FNA) biopsy in earlier studies by our group: 56% of the women had assessable epithelial samples at 50 cell level at baseline, 75% at two months of treatment and 49% both at baseline and after two months of treatment. Mean number of cells per section in assessable women was around 400 for this method compared to around 180 cells/sample by FNA earlier. Every CNB can be sectioned in approximately 10 sections thus allowing for more parameters possible to analyse. However, the proportion of women with assessable epithelial samples by FNA has been around 80% per biopsy in earlier studies. No women developed any mammographic abnormalities during the study. No SAEs occurred during the study. Only a few AEs were assessed as probably related to study drug: dysmenorrhea, vaginal discharge, tender nipples, swollen abdomen, and as possibly related: headache, tender breasts, tender labia, moodless in progestogen phase, migraine. *Compliance results*: There were highly significant increases in estradiol levels during medication for both treatment groups.
22. Conclusion	Sequential oral CEE/MPA induced a highly significant increase in breast cell proliferation in contrast to percutaneous estradiol/oral micronized progesterone in a prospective randomized study on 77 healthy postmenopausal women. Anti-apoptotic bcl-2 decreased in the total material. Core needle biopsy is a feasible method for the assessment

«КРАТІЯ ЛТД»
38002596
№4
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС

	of important biomarkers in the breasts of healthy postmenopausal women although the percent of women with yield of assessable breast epithelium appears to be somewhat lower than for FNA-biopsy in earlier studies. There were no complications from the CNBs in any of the women.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:
Hannah McKenzie
Signer Name: Hannah McKenzie
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 04 décembre 2023 | 9:37:58 AM CET
6D95AB5A3E094239A9FA131E50D538AC

Hannah McKenzie – RA Associate Director

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

Звіт про клінічне випробування № 16

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УТРОЖЕСТАН® 300 мг, капсули
2. Заявник	Безен Хелскеа СА, Бельгія / Besins Healthcare SA, Belgium
3. Виробник	Сіндеа Фарма, СЛ, Іспанія / Cyndea Pharma, SL, Spain
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняння *in vivo*-ефектів трансдермального естрадіолу + перорального прогестерону проти пероральних кон'югованих кінських естрогенів + медроксипрогестерону ацетату на проліферацію нормальних клітин молочної залози людини: рандомізоване порівняльне дослідження. Протокол №: 05 - UTROGEL – 01
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV.
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 травня 2006 р. по 11 березня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 80 учасниць (мінімум 70 учасниць, які підлягають оцінці). Фактична: 77 учасниць.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було порівняти маркери проліферації та апоптозу в біоптатах молочної залози до та після 2 циклів двох різних схем замісної гормональної терапії (ЗГТ). Вторинними цілями були оцінка мамографічної щільності та васкуляризації, а також вимірювання експресії фактору росту ендотелію судин (VEGF) у біоптатах молочної залози до і після 2 циклів ЗГТ.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове двостороннє відкрите (засліплене для дослідника) рандомізоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі, без відомої патології молочних залоз і з нормальною рентгенограмою молочних залоз, віком від 40 до 66 років, які не отримували гормональну терапію протягом щонайменше трьох місяців перед включенням до дослідження. Постменопаузальний статус визначали як один з наступних: 12 місяців або більше спонтанної аменореї або 1 місяць після двобічної оофоректомії.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Естрожель® та Утрожестан®: 2 цикли по 28 днів. Естрожель 2,5 г/добу 14 днів, місцеве застосування + 14 днів Естрожель 2,5 г/добу, місцеве застосування у поєднанні з препаратом Утрожестан 200 мг на добу, перорально.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38062596

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Премель цикл (Premelle cycle®) (2 цикли по 28 днів лікування: 14 днів тільки CEE (кон'юговані кінські естрогени) 0,625 мг/добу та 14 днів комбінованого лікування CEE 0,625 мг/добу + MPA (медроксипрогестерону ацетат) 5 мг/добу, перорально).
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не оцінювали.
17. Критерії оцінки безпеки	1. Стереотаксична біопсія молочної залози голкою 2,0 мм з нормальної тканини верхньолатерального квадранту лівої молочної залози на початковому етапі та наприкінці лікування з імуногістохімічним аналізом маркерів апоптозу: Bcl-2, каспаза-3, маркери проліферації: (Ki-67) та рецептори: (ERα, ERβ, PRA, PRB, VEGF). 2. Мамографічна щільність лівої молочної залози на початку та наприкінці лікування, класифікована за системою аналізу та протоколювання даних візуалізації молочних залоз (Bi-RAD), та оцифрована оцінка щільної ділянки зображення лівої краніо-каудальної проекції вимірювалась за допомогою комп'ютерної програми (Cumulus, Sierra plus, Systems Corporation, Medical Imaging, Herndon, VA). 3. Аномалії на мамографіях обох молочних залоз оцінювали на початковому етапі та через 2 місяці лікування (54–56 днів). Жінок з відхиленнями від норми на початковому етапі не включали до дослідження. 4. Фізикальне та гінекологічне обстеження проводили під час скринінгу перед включенням до дослідження. Через 2 місяці лікування проводили нове фізикальне обстеження. 5. Лабораторні дослідження проводили під час скринінгу перед включенням до дослідження, на початковому етапі та через 2 місяці лікування (54–56 днів). 6. Під час лікування учасниця записувала суб'єктивні небажані явища у щоденник. Виявлені повідомлення про небажані явища реєстрували під час візиту в кінці лікування. Телефонний контакт здійснювався через півроку (1 місяць) лікування. *Оцінка комплаєнсу:* Порівняння рівнів естрадіолу в сироватці крові до та після закінчення лікування. Порожні упаковки від використаних препаратів збирали на візиті кінцевої точки лікування.
18. Статистичні методи	Нульова гіпотеза про відсутність змін у частці Ki-67-позитивних клітин від початкового рівня до кінця лікування була перевірена на відповідність альтернативній гіпотезі за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Нульова гіпотеза про відсутність змін у щільності молочних залоз від початкового рівня до кінця лікування була перевірена на відповідність альтернативній гіпотезі за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Нульова гіпотеза про відсутність різниці у зменшенні частки Ki-67-позитивних клітин від початкового рівня до кінця лікування між

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	досліджуваним препаратом та референтною терапією була перевірена за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Нульова гіпотеза про відсутність різниці у збільшенні/зменшенні від початкового рівня до кінця лікування частки bcl-2-позитивних клітин між досліджуваним препаратом та референтною терапією була перевірена за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Значущість можливих кореляцій між рівнями гормонів у сироватці крові, з одного боку, та часткою Ki-67 або bcl-2-позитивних клітин, з іншого, перевіряли за допомогою тесту рангової кореляції Спірмена. Нульова гіпотеза про відсутність змін у кожному лабораторному показнику була перевірена за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Нульові гіпотези про відсутність різниці у зміні кожного лабораторного показника між групами лікування та про відсутність різниці будь-якого з вищезазначених показників на початковому етапі та через два місяці між групами лікування було перевірено за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Небажані явища представлені за учасницями, а перелік містить детальну інформацію відповідно до оцінок, зібраних і збережених у базі даних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані відсутні.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	<u>Первинні та вторинні кінцеві точки:</u> Нульова гіпотеза була відхилена для референтної терапії пероральними CEE/MPA, що індукувала високозначуще посилення проліферації клітин молочної залози (частка Ki-67-позитивних клітин) ($p = 0,003$). На противагу цьому, нульову гіпотезу не вдалося відхилити для досліджуваного препарату - черезшкірного естріолу/перорального прогестерону. Для відмінностей між методами лікування нульова гіпотеза була відхилена на рівні граничної значущості ($p = 0,05$). Нульова гіпотеза була відхилена для антиапоптотичного білка bcl-2 в загальному матеріалі, де його рівень знижувався ($p = 0,01$). Серед жінок, які отримували CEE/MPA, спостерігали чисельно незначуще зниження відсотка позитивних клітин, а для жінок, які отримували естрадіол/прогестерон, зниження bcl-2 наблизилося до значущості ($p = 0,06$). Виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнем вільного тестостерону в сироватці крові та проліферацією епітелію молочної залози ($p < 0,05$). Оцінка доцільності застосування у здорових жінок товстоголкової біопсії у цьому дослідженні порівняно з тонкоголковою аспіраційною біопсією в попередніх дослідженнях нашої групи: 56 % жінок мали оцінювані зразки епітелію на рівні 50 клітин на початковому етапі, 75 % – через два місяці лікування і 49 % – як на

«КРАТІЯ ЛТД» 38002596 №1

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінаурік Н.В.

	початковому етапі, так і через два місяці лікування. Середня кількість клітин на зріз у жінок, у яких можна було виконати оцінку, становила близько 400 при використанні цього методу порівняно зі 180 клітинами на зразок при використанні тонкоголкової аспіраційної біопсії раніше. Кожна товстоголкова біопсія може бути розділена приблизно на 10 зрізів, що дає змогу проаналізувати більше параметрів. Однак частка жінок, у яких можна було оцінити зразки епітелію за допомогою тонкоголкової аспіраційної біопсії, становила близько 80 % на одну біопсію в попередніх дослідженнях. Під час дослідження у жодної жінки не було виявлено жодних мамографічних аномалій. Під час дослідження не було спостерігали жодного серйозного небажаного явища. Лише декілька небажаних явищ оцінили як ймовірно пов'язані з прийомом досліджуваного препарату: дисменорея, вагінальні виділення, болючість сосків, набряк живота, а також як можливо пов'язані з прийомом препарату: головний біль, чутливість молочних залоз, чутливість статевих губ, апатія у прогестагеновій фазі, мігрень. *Комплаєнтність:* В обох групах лікування спостерігали дуже значне підвищення рівнів естрадіолу під час лікування.
22. Висновок (заключення)	Послідовний пероральний прийом CEE/MPA індукував дуже значне посилення проліферації клітин молочної залози на відміну від черезшкірного естрадіолу/перорального мікронізованого прогестерону в проспективному рандомізованому дослідженні за участю 77 здорових жінок у постменопаузі. Рівень антиапоптотичного bcl-2 знизився в загальному матеріалі. Товстоголкова біопсія є прийнятним методом для оцінки важливих біомаркерів у молочних залозах здорових жінок у постменопаузі, хоча відсоток жінок, у яких було отримано оцінюваний епітелій молочної залози, виявився дещо нижчим, ніж для тонкоголкової аспіраційної біопсії в попередніх дослідженнях. У жодної з жінок не було жодних ускладнень, пов'язаних із товстоголковою біопсією.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Besins Healthcare S.A. / Безен Хелскеа СА

Hannah McKenzie,
заступник директора з регуляторних питань

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код
38002596
№1

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кінаурік Н.В.