


ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Ранозин®, таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг та 750 мг (ранолазин)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний до референтного препарату Ранекса®, таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг, 750 мг, виробництва Menarini International Operations Luxembourg S.A. Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Зареєстрований А.В.

 (П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ранозин [®] , таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг та 750 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите з двома періодами, двома препаратами, двома послідовностями однодозове перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ранолазин, таблетки пролонгованої дії по 750 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ранекса [®] , таблетки пролонгованої дії по 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі натще Протокол: FK/RNLFast750/2021 EUDRA-CT: 2021-003876-15
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 11.10.2021 року по 01.11.2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36 Фактична: 34


<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <p>Оцінити біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу по відношенню до референтного у здорових добровольців при прийомі натще.</p> <p>Вторинна ціль:</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість Ранолазину, таблетки пролонгованої дії, двох різних виробників.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване відкрите з двома періодами, двома препаратами, двома послідовностями однодозове перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком ≥ 18 до ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеїдна раса. 2. Доброволець, що не курить, або який кинув курити, щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 18,5$ до $\leq 30,0$ кг/м^2 включно (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих ознак (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск і температура тіла) і ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних діапазонів прийнятні, якщо дослідник не вважає їх клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або дослідник вважає їх клінічно незначущими. 7. Згода на використання вискоєфективних засобів контрацепції протягом усього дослідження жінками з дітородним потенціалом та використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками. 8. Чеське громадянство.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ранолазин, таблетки пролонгованої дії 750 мг (АТ «Фармак», Україна).</p> <p>1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 750 мг</p> <p>Пероральне одноразове застосування.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила</p>	<p>Ранекса[®], таблетки пролонгованої дії 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).</p> <p>1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 750 мг</p>

дії	Пероральне одноразове застосування.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів ранолазину, а саме: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ та C_{max} . Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ знаходяться в межах 80.00%–125.00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів оснований на моделі ANOVA. Дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх за методом найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями лікування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями. Аналіз проводили за допомогою процедури SAS [®] GLM. Крім того, були проведені непараметричні тести Вілкоксона та медіанний тест ефекту лікування для T_{max} . Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} ранолазину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінок – 14 осіб, чоловіків – 22 осіб), віком від 20 до 50 років, включно.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Ранекса [®] 750 мг, таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) показали, що після прийому натщесерце досліджуваного і референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{(0-t)}$ склали 98.00–111.88%, для $AUC_{0-\infty}$ – 98.82–113.56%, для C_{max} – 90.95–114.58%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00% для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$.
21. Результати безпеки	Два суб'єкти зазнали загалом трьох помірних небажаних явищ (НЯ). Загалом 2 НЯ помірної тяжкості (головний біль) вважалися ймовірно пов'язаними з пероральним прийомом досліджуваного препарату, та 1 НЯ помірної тяжкості (головний біль) оцінене як ймовірно пов'язане із пероральним прийомом референтного препарату. Жодних серйозних небажаних явищ не було зафіксовано.
22. Висновок	Відповідно до результатів аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} ,

(заключення)

AUC_{0-t} та AUC_{0-∞}, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва АТ «Фармак», Україна, в умовах прийому натще є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ранекса® 750 мг таблетки пролонгованої дії, виробництва Menarini International Operations Luxembourg S.A..

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Зареєстровано А.В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

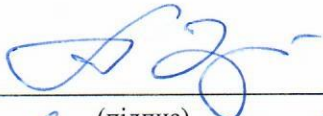
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ранозин [®] , таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг та 750 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, повністю реплікативне з чотирма періодами, двома послідовностями, однодозове перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ранолазин, таблетки пролонгованої дії по 750 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ranexa [®] , таблетки пролонгованої дії по 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі після вживання їжі. Протокол: FK/RNLfed/2021 EUDRA-CT: 2021-003081-13
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 31.08.2021 року по 04.10.2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 28

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <p>Оцінити біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу по відношенню до референтного у здорових добровольців при прийомі натще.</p> <p>Вторинна ціль:</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість Ранолазину, таблетки пролонгованої дії, двох різних виробників.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване відкрите, з повторним (реплікативним) дизайном з чотирма періодами та двома послідовностями дослідження біоеквівалентності разової дози на здорових дорослих суб'єктах чоловічої та жіночої статі після прийому їжі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком ≥ 18 до ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеїдна раса. 2. Доброволець, що не курить, або який кинув курити, щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 18,5$ до $\leq 30,0$ кг/м^2 включно (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих ознак (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск і температура тіла) і ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних діапазонів прийнятні, якщо дослідник не вважає їх клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми, або дослідник вважає їх клінічно незначущими. 7. Згода на використанням високоефективних засобів контрацепції протягом усього дослідження жінками з дітородним потенціалом та використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками. 8. Чеське громадянство.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 750 мг (АТ «Фармак», Україна).</p> <p>1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 750 мг</p> <p>Пероральне одноразове застосування в умовах прийому їжі в кожен період дослідження.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб</p>	<p>Ранекса[®], таблетки пролонгованої дії, 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).</p>

застосування, сила дії	1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 750 мг Пероральне одноразове застосування в умовах прийому їжі в кожен період дослідження.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів ранолазину, а саме: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ та C_{max} . Препарати вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ знаходились в межах 80,00%–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів оснований на моделі ANOVA. Дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх за методом найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями застосування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями. Аналіз проводили за допомогою процедури SAS [®] GLM. Крім того, були проведені непараметричні тести Вілкоксона та медіанний тест ефекту лікування. Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} ранолазину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європейської раси обох статей (жінок – 12 осіб, чоловіків – 20 осіб), віком від 22 до 55 років, включно.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ранолазин, 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Ранекса [®] , 750 мг таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) показали, що після прийому досліджуваного і референтного препаратів після прийому їжі межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень для $AUC_{(0-t)}$ становлять 96.96-106.12%, для $AUC_{0-\infty}$ – 97.93-107.82%, для C_{max} – 83.76-91.68%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00% для C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$.
21. Результати безпеки	Чотири суб'єкти зазнали загалом сім помірних та одне легкого ступенів важкості небажаних явищ (НЯ). Загалом жодне небажане явище не вважалось пов'язаним з пероральним прийомом досліджуваного препарату, а одне, ймовірно, пов'язане з застосуванням референтного препарату. Жодних серйозних небажаних явищ не було зафіксовано.

22. Висновок (заключення)	Відповідно до результатів аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії, виробництва АТ «Фармак», Україна, в умовах прийому після їжі є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ранекса® 750 мг таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).
------------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



Зареєстровано (підпис) А.В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

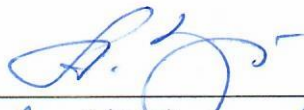
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ранозин [®] , таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг та 750 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване, відкрите, з багатократним введенням з двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ранолазин, таблетки пролонгованої дії по 750 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ранекса[®], таблетки пролонгованої дії по 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі натще.</p> <p>Протокол: FK/RNLmd/2021 EUDRA-CT: 2021-006369-38</p>
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 24.01.2022 року по 25.02.2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 Фактична: 44
10. Мета та	Основна мета:

<p>вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Оцінити порівняльну біодоступність ранолазину досліджуваного та референтного препаратів пролонгованої дії, що містить 750 мг ранолазину в рівноважному стані при багаторазовому прийомі (загалом 7 таблеток у кожному періоді; по одній таблетці кожні 12 годин) у здорових дорослих чоловіків та жінок в умовах прийому натще.</p> <p>Вторинна ціль:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість ранолазину кожного виробника після багаторазового прийому (загалом 7 таблеток за кожен період; по одній таблетці кожні 12 годин) у здорових дорослих чоловіків і жінок натщесерце.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, багатодозове двохперіодне перехресне, лабораторно засліплене дослідження біоеквівалентності за участі сорока чотирьох (44) здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком від ≥ 18 до ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеїдна раса. 2. Доброволець, що не курить, або який кинув курити, щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 18,5$ до $\leq 30,0$ кг/м^2 включно (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих ознак (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск і температура тіла) і ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних діапазонів прийнятні, якщо дослідник не вважає їх клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми, або дослідник вважає їх клінічно незначущими. 7. Згода на використання високоефективних засобів контрацепції протягом усього дослідження жінками з дітородним потенціалом та використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками. 8. Чеське громадянство.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 750 мг (АТ «Фармак», Україна). 1 таблетка, пролонгованої дії, містить 750 мг ранолазину Пероральне застосування семи (7) таблеток в стані натще в кожен період дослідження.</p>
<p>14. Препарат</p>	<p>Ранекса[®], таблетки пролонгованої дії, 750 мг (Menarini International</p>

порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Operations Luxembourg S.A.). 1 таблетка, пролонгованої дії, містить 750 мг ранолазину Пероральне застосування семи (7) таблеток в стані натще в кожен період дослідження.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів ранолазину, а саме: $AUC_{(0-\tau)ss}$ та $C_{max,ss}$. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для $AUC_{(0-\tau)ss}$ та $C_{max,ss}$ знаходяться в межах 80.00%–125.00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз ANOVA включав послідовність фіксованих ефектів, суб'єкта, вкладеного в послідовність, період і лікування (тобто проти референтного) як джерела дисперсії. Значимість ефекту послідовності перевіряли з використанням суб'єкта, вкладеного в послідовність, як помилковий термін. Використовувався 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями лікування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями. Наведені вище статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS®GLM. Крім того, були проведені непараметричні тести Вілкоксона та медіанний тест ефекту лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінок – 15 осіб, чоловіків – 29 осіб), віком від 27 до 52 років.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Ранекса® 750 мг таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) показали, що після прийому натщесерце досліджуваного та референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{(0-\tau)ss}$ склали 102.27-116.77%, для $C_{max,ss}$ – 100.44-115.35%. Отримані результати для основних фармакокінетичних параметрів відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00%.
21. Результати безпеки	У одного суб'єкта загалом зафіксоване одне небажане явище (НЯ) легкого ступеню тяжкості. Загалом 1 НЯ (нудота), ймовірно, пов'язано з прийомом референтного препарату. Жодних НЯ не було зареєстровано після перорального прийому досліджуваного препарату.

	Жодних серйозних небажаних явищ не було зафіксовано.
22. Висновок (заключення)	Відповідно до результатів аналізу основних фармакокінетичних параметрів $AUC_{(0-\tau)ss}$ та $C_{max,ss}$, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) при багаторазовому прийомі натще є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ранекса [®] , 750 мг, таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Зарітма Л.В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ранозин [®] , таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг, 750 мг (ранолазин)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите з двома періодами, двома препаратами, двома послідовностями однодозове перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ранолазин, таблетки пролонгованої дії по 375 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ранекса [®] , таблетки пролонгованої дії по 375 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі натще Протокол: FK/RNL375/2021 EUDRA-CT: 2021-004531-89
6. Фаза клінічного випробування	I фаза (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 22.11.2021 року по 13.12.2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 Фактична: 43

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета: Оцінити біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу по відношенню до референтного у здорових добровольців при прийомі натще.</p> <p>Вторинна ціль: Дослідити безпеку та переносимість Ранолазину, таблетки пролонгованої дії, двох різних виробників.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, рандомізоване, двохперіодне, лабораторно засліплене, перехресне дослідження біоеквівалентності разової дози з двома послідовностями, за участі 44 здорових дорослих чоловіків та жінок в умовах натще. Період відмивання щонайменше 7 днів між прийомами препаратів у кожному періоді.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком ≥ 18 до ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеоїдна раса. 2. Доброволець, що не курить, або який кинув курити, щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м^2 включно (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих ознак (частота пульсу, систолічний і діастолічний артеріальний тиск і температура тіла) і ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних діапазонів прийнятні, якщо дослідник не вважає їх клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або дослідник вважає їх клінічно незначущими. 7. Згода на використанням вискоєфективних засобів контрацепції протягом усього дослідження жінками з дітородним потенціалом та використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками. 8. Чеське громадянство.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 375 мг (АТ «Фармак», Україна) 1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 375 мг Одноразове пероральне застосування.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила</p>	<p>Ранекса®, таблетки пролонгованої дії, 375 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) 1 таблетка, пролонгованої дії, містить ранолазину 375 мг Одноразове пероральне застосування.</p>

дії	
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 375 мг, оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів вихідної сполуки ранолазину, а саме: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ та C_{max}.</p> <p>Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних значень AUC_{0-t}, $AUC_{(0-\infty)}$ та C_{max} вихідної сполуки ранолазину (досліджуваного та референтного препаратів) знаходяться у межах 80.00%–125.00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів оснований на моделі ANOVA. Дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх за методом найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями лікування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями. Аналіз проводили за допомогою процедури SAS[®]GLM. Крім того, були проведені непараметричні тести Вілкоксона та медіанний тест ефекту лікування для T_{max}.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ і C_{max} ранолазину.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європейської раси обох статей (жінок – 26 осіб, чоловіків – 18 осіб), віком від 22 до 54 років, включно.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ранолазин 375 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Ранекса [®] 375 мг, таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) показали, що після прийому натще досліджуваного і референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{(0-t)}$ склали 96.03-104.63%, для $AUC_{(0-\infty)}$ – 95.97-104.41%, для C_{max} – 100.14-117.62%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00% для C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-\infty)}$.
21. Результати безпеки	<p>П'ять суб'єктів випробування зазнали загалом одне небажане явище (НЯ) легкого і сім НЯ помірного ступеню тяжкості.</p> <p>З них чотири НЯ (1 легкого ступеню тяжкості та 3 помірного ступеню тяжкості) ймовірно пов'язані з пероральним прийомом досліджуваного</p>

	<p>препарату (Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 375 мг), та два НЯ помірного ступеню тяжкості ймовірно пов'язані з пероральним прийомом референтного препарату (Ранекса, таблетки пролонгованої дії, 375 мг).</p> <p>Серйозних небажаних явищ не було виявлено.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Відповідно до результатів аналізу фармакокінетичних параметрів $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ та C_{max} ранолазину, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 375 мг виробництва АТ «Фармак», Україна, в умовах прийому натще є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ранекса, таблетки пролонгованої дії, 375 мг виробництва Menarini International Operations Luxembourg S.A..</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Зареєстровано Л.В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ранозин [®] , таблетки пролонгованої дії, 375 мг, 500 мг та 750 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, з багатократним введенням з двома періодами перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ранолозин, таблетки пролонгованої дії по 750 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ранекса [®] , таблетки пролонгованої дії по 750 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі при прийомі натще. Протокол: FK/RNLmd/2021 EUDRA-CT: 2021-006369-38
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 24.01.2022 року по 25.02.2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 Фактична: 44
10. Мета та	Основна мета:

<p>вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Оцінити порівняльну біодоступність ранолазину досліджуваного та референтного препаратів пролонгованої дії, що містить 750 мг ранолазину в рівноважному стані при багаторазовому прийомі (загалом 7 таблеток у кожному періоді; по одній таблетці кожні 12 годин) у здорових дорослих чоловіків та жінок в умовах прийому натще.</p> <p>Вторинна ціль:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість ранолазину кожного виробника після багаторазового прийому (загалом 7 таблеток за кожен період; по одній таблетці кожні 12 годин) у здорових дорослих чоловіків і жінок натщесерце.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, багатодозове двохперіодне перехресне, лабораторно засліплене дослідження біоеквівалентності за участі сорока чотирьох (44) здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком від ≥ 18 до ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеоїдна раса. 2. Доброволець, що не курить, або який кинув курити, щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 18,5$ до $\leq 30,0$ кг/м² включно (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 5. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих ознак (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск і температура тіла) і ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних діапазонів прийнятні, якщо дослідник не вважає їх клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми, або дослідник вважає їх клінічно незначущими. 7. Згода на використання вискоєфективних засобів контрацепції протягом усього дослідження жінками з дітородним потенціалом та використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками. 8. Чеське громадянство.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ранолазин, таблетки пролонгованої дії, 750 мг (АТ «Фармак», Україна). 1 таблетка, пролонгованої дії, містить 750 мг ранолазину Пероральне застосування семи (7) таблеток в стані натще в кожен період дослідження.</p>
<p>14. Препарат</p>	<p>Ранекса[®], таблетки пролонгованої дії, 750 мг (Menarini International</p>

порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Operations Luxembourg S.A.).</p> <p>1 таблетка, пролонгованої дії, містить 750 мг ранолазину</p> <p>Пероральне застосування семи (7) таблеток в стані натще в кожен період дослідження.</p>
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів ранолазину, а саме: $AUC_{(0-\tau)ss}$, $C_{max,ss}$ та $C_{\tau,ss}$.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для $AUC_{(0-\tau)ss}$, $C_{max,ss}$ та $C_{\tau,ss}$ знаходяться в межах 80.00%–125.00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систолічний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз ANOVA включав послідовність фіксованих ефектів, суб'єкта, вкладеного в послідовність, період і лікування (тобто проти референтного) як джерела дисперсії. Значимість ефекту послідовності перевіряли з використанням суб'єкта, вкладеного в послідовність, як помилковий термін. Використовувався 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями лікування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями. Наведені вище статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS®GLM. Крім того, були проведені непараметричні тести Вілкоксона та медіанний тест ефекту лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінок – 15 осіб, чоловіків – 29 осіб), віком від 27 до 52 років.
20. Результати ефективності	<p>Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Ранекса® 750 мг таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) показали, що після прийому натще досліджуваного та референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{(0-\tau)ss}$ склали 102.27-116.77%, $C_{max,ss}$ – 100.44-115.35% Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00% для $AUC_{(0-\tau)ss}$ та $C_{max,ss}$.</p> <p>Для фармакокінетичного параметру $C_{\tau,ss}$ відповідно до рекомендацій, викладених у р. 6.8.2.2. Керівництва ЕМА/СРМР/ЕWP/280/96, були проведені статистичні розрахунки $CV_{intra}(\%)$ для $C_{\tau,ss}$ на основі двох послідовних введень референтного препарату після досягнення</p>

	<p>рівноважного стану.</p> <p>Отримані результати свідчать про високу внутрішньособ'єктну варіабельність $C_{t,ss}$ для референтного препарату. Така властивість референтного препарату дозволяє розрахувати розширення критеріїв прийнятності діапазону біоеквівалентності для $C_{t,ss}$ до 78,00% – 128,21%.</p> <p>Отримані результати для $C_{t,ss}$ 100.78-125.41% відповідають розрахованому критерію біоеквівалентності.</p>
21. Результати безпеки	<p>У одного суб'єкта загалом зафіксоване одне небажане явище (НЯ) легкого ступеню тяжкості. Загалом 1 НЯ (нудота), ймовірно, пов'язано з прийомом референтного препарату. Жодних НЯ не було зареєстровано після перорального прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Жодних серйозних небажаних явищ не було зафіксовано.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Відповідно до результатів аналізу основних фармакокінетичних параметрів $AUC_{(0-t)ss}$, $C_{max,ss}$ та $C_{t,ss}$, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Ранолазин 750 мг, таблетки пролонгованої дії (АТ «Фармак», Україна) при багаторазовому прийомі натще є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ранекса[®], 750 мг, таблетки пролонгованої дії (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Заретта А.В.

 (П. І. Б.)