



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

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	КЛІАР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та по 500 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний				
2) проведені дослідження	о	так	√	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заява була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заява була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				

5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується

б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких клінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	  <p>(підпис) Кузора Юлія Володимирівна (П. І. Б.)</p>

Annex 30
to the Procedure for Carrying out of an
Examination of Registration Materials for
Medicinal Products, Submitted for the State
Registration (Re-registration), as well as
Examination of the Materials on Amendment of
Registration Materials during the Period of Validity
of Marketing Authorization (clause 4 of the section
IV)

Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorization number, if any):	KLAR 250 & 500 (Clarithromycin Tablets 250 mg & 500mg)												
2. Applicant	Aurobindo Pharma Limited, India												
3. Manufacturer	Aurobindo Pharma Limited, Unit-III, Survey No.313 & 314, Bachupally, Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana State, India.												
4. Studies performed:	1 [BE Study]	yes	1	no If no, please substantiate									
1) type of medicinal product, according to which the registration was performed or is being planned	Generic application												
5. Title of the clinical study (in full), coded No. of the clinical study	An Open Label, Randomized, Two-Treatment, Two-Sequence, Two-Period, Cross-Over, Single-Dose Comparative Oral Bioavailability Study Of Clarithromycin 500 mg Tablets (Test) Manufactured By Aurobindo Pharma Ltd., India And Klaricid 500 mg Tablets (Reference, Manufactured By Abbott Laboratories Ltd., UK In 36 (+2 Stand By) Healthy, Adult, Male, Hwnan Subjects Under Fasting Conditions. Study No. Clm-04/06.												
6. Clinical study phase	Bio-equivalence												
7. Period of performance of the clinical trial	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>Start Date</th> <th>End Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>13.12.2006</td> <td>16.12.2006</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>21.12.2006</td> <td>24.12.2006</td> </tr> </tbody> </table>	Period	Start Date	End Date	I	13.12.2006	16.12.2006	II	21.12.2006	24.12.2006			
Period	Start Date	End Date											
I	13.12.2006	16.12.2006											
II	21.12.2006	24.12.2006											
8. Countries, where the clinical study was performed	Clinical Pharmacology Department, APL Research Centre,												



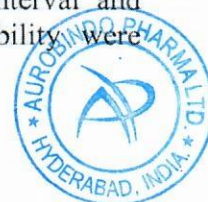
	<p>Plot No. 33-35, 2nd and 3rd floor, Mirra Multi-speciality Hospital, Alluri Sitaramaraju Nagar, Opp J.P.N. Nagar, Miyapur, Hyderabad-500 050 INDIA.</p>
9. Number of studied subjects	<p>planned: 36 + 02 stand-by subjects. actual: Total 38 subjects completed study</p>
10. Goals and secondary goals of the clinical study	<p>To compare the rate and extent of absorption of Clarithromycin 500 mg tablets (Test) of Aurobindo Pharma Ltd., India, with that of Klaricid 500 mg tablets (Reference) manufactured by Abbott Laboratories Ltd., UK and to monitor the adverse events to ensure the safety of the subjects.</p>
11. Clinical study design	<p>An open label, randomized, two treatment, two sequence two period, crossover, single-dose, oral bioequivalence study in 36+2 healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p>
12. Main criteria for inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Healthy males within the age range of 18 to 50 years. • A body mass index within 19-26 kg/m² • Given written informed consent to participate in the study. • Absence of disease markers of HIV 1 & 2, hepatitis B & C virus and RPR. • Absence of significant disease or clinically significant abnormal laboratory values on laboratory evaluation, medical history and physical examination during the screening. • A normal 12-lead ECG. • A normal chest X-ray (PA view). • Comprehension of the nature and purpose of the study and compliance with the requirement of the entire protocol. • No History or no evidence. of hypersensitivity to Clarithromycin, erythromycin, or any of the macrolide antibiotics. • No history of significant systemic diseases. • No history of psychiatric-disorders. • No donation of blood (one unit or 350 mL) within. 56 days prior to receiving the first dose of study medication. • No history of addiction to any recreational drug or drug dependence. • No participation in any clinical study within the past 56 days. • No receipt of any prescription drugs or over the



counter drugs (e.g.: Cold preparations, acid antacid preparations vitamins and natural products used for therapeutic benefits), within two weeks prior to receiving the first dose of study medication.

- No history of dehydration from diarrhea, vomiting or any other reason within a period of 24 hours prior to the study.
- No family history of neurological disorders.
- Not consumed alcohol and xanthine containing food and beverages, (chocolates, tea, coffee or cola drinks) cigarettes and tobacco products, for atleast 48 hours, prior to check-in.
- Not consumed grape fruit (mosurnbi/sweet lime) juice within the 48 hours prior to check-in.
- Negative results for drugs of abuse (Benzodiazepines, Cocaines, Opioids, Amphetamines, Cannabinoids and Barbiturates) in urine during the day of check-in for period-I and period-II.

13. Studied medicinal product, method of administration, efficiency	<p><u>Test (T) : Clarithromycin 500 mg Tablets</u> Mfg. By: Aurobindo Pharma Limited., India.</p> <p>Batch No: CK5006001 Batch size: 109,000</p> <p>Mfg. date: 09/2006 Expiry date: 08/2009</p>
14. Reference product, dose, method of administration, efficiency	<p>Reference(R) : KLARICID 500 mg Tablets</p> <p>Mfg. By: Abbot Laboratories Limited, UK.</p> <p>Batch No. : 30361VA</p> <p>Expiry Date: 06/2008</p>
15. Concomitant treatment	Not applicable
16. Effectiveness evaluation criteria	Bioequivalence is to be concluded if the confidence intervals fall. With in the bioequivalence limits of 80%-125%.
17. Safety evaluation criteria	Vital signs monitoring was done at the time of volunteer check-in, before administration of the study medication i.e., pre-dose (0.0) and at 1.0, 3.0, 12.0, 24.0, 36.0 and 48.0 bouts post-dose. Adverse Event Monitoring (Subject Well-Being Questionnaire) was done at 2.0, 6.0 and 9.0 hours post-dose.
18. Statistical methods	PROC GLM of SAS® software release 9.1.3 Version was employed for statistical analysis. Summary statistics, ANOV A, 90% confidence interval and Ratio Analysis and intra-subject variability were



calculated using SAS® 9.1.3 version.

19. Demographic indexes of the studied population (sex, age, race, etc.)

Gender : Male

Age (Mean ± SD) : 25.71 ± 6.05 (Range 19-42) years

Height (Mean± SD) : 166.89 ± 5.53 (Range 156-180) cms

Weight (Mean± SD) : 59.08 ± 6.44 (Range 50-80) kgs

BMI (Mean± SD) : 21.21 ± 2.09 (Range 19.03-25.83) kg/m²

20. Effectiveness results

The mean pharmacokinetic parameters of Clarithromycin for Reference Product (R) and Test product (T) are summarised in the following tables.

Clarithromycin:

Parameter (Unit)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Test Product (T)	Reference Product (R)
C _{max} (ng/mL)	2449.85 ± 702.961	2448.92 ± 758.684
AUC ₀₋₄ (hr.ng/mL)	22001.41 ± 6895.452	22807.14 ± 7383.117
AUC _{0-inf} (hr.ng/mL)	22367.25 ± 6909.972	23192.72 ± 7395.806
T _{max} (hr)	2.00 ± 0.813	1.88 ± 0.936

14-Hydroxy Clarithromycin:

Parameter (Unit)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Test Product (T)	Reference Product (R)
C _{max} (ng/mL)	1016.89 ± 270.590	973.35 ± 287.628
AUC ₀₋₄ (hr.ng/mL)	12575.41 ± 3113.550	12639.21 ± 3239.172
AUC _{0-inf} (hr.ng/mL)	12937.43 ± 3196.423	13124.85 ± 3538.959
T _{max} (hr)	2.38 ± 1.120	2.25 ± 0.963

21. Safety results

Six adverse events were reported during the entire duration of the study.

- In post study clinical laboratory tests results, Total Bilirubin for subject No. S2 was found to be 1.2 mg/dL, which was clinically significant.
- In post study clinical laboratory tests results, Platelet count for subject No. S5 was found to be 1.48 lakhs/cumm, which was clinically significant.
- In post study clinical laboratory tests results, Platelet count for subject No. S 15 was found to be 1.41 lakhs/cumm, which was clinically significant.
- In post study clinical laboratory tests results, Total WBC count for subject No. S 16 was found to be 3900/cumm, which was clinically significant.
- In post study clinical laboratory tests results, SGOT & SGPT for subject No. S 18 were found to be 61 UIL & 85 UIL respectively, which were clinically significant.
- In post study clinical laboratory tests results, Total RBC count for subject No. S32 was found to be 3.92 mill/cumm, which was clinically significant.

All adverse events were resolved completely except one adverse event of post study laboratory test abnormality, and this subject is under follow-up. Vital signs showed no marked changes throughout the



study. 12-lead ECG for all subjects found in normal limits.

22. Conclusion

The statistical report clearly indicates that the 90% confidence intervals for Ln-transformed data of C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} of Clarithromycin 500 mg tablets (Test) of Aurobindo Pharma Ltd., India in comparison with Klaricid 500 mg tablets (Reference) of Abbott Laboratories Ltd.; UK were within the bioequivalence acceptance range (80-125%) and therefore the test product is bioequivalent to reference product under fasting conditions.

Applicant
(owner of
the
registration
certificate)

Aurobindo Pharma Limited, India (signature)

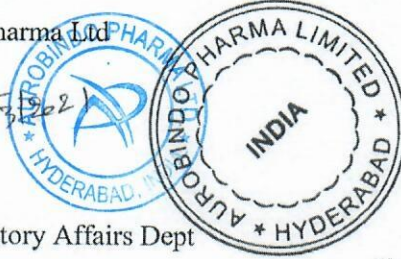
For Aurobindo Pharma Ltd

Madhu
16/03/2022

M.V.V Madhu

Scientist - Regulatory Affairs Dept

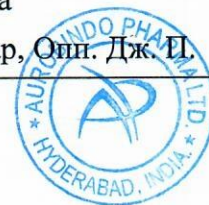
(full name)



Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються для державної
реєстрації (перереєстрації), а також
експертизи матеріалів щодо внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

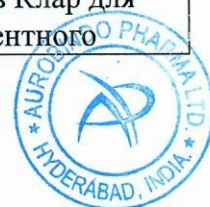
1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	КЛАР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та по 500 мг				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія/ Aurobindo Pharma Ltd, India				
3. Виробник	Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III / Aurobindo Pharma Limited - Unit III Сарвей № 313, 314 - Блоки I, II, III, IV, Бачупалі, Бачупалі Мандал, Медчал- Малкаджірі Дістрікт, Штат Телангана, 500090, Індія / Survey no.: 313, 314 - Block I, II, III, IV, Bachupally, Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana State, 500090, India				
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження біоеквівалентності]	так	1	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, відповідно до якого проводилась або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний				
5. Назва клінічного дослідження (повністю), кодівий номер клінічного дослідження	Відкрите рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Клар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія та Кларіцид, таблетки по 500 мг (Препарат порівняння) виробництва Абботт Лабораторіес Лтд., Великобританія, у 36 (+2 в режимі очікування) здорових дорослих, чоловіків натщесерце. Номер дослідження Clm-04/06.				
6. Фаза клінічного дослідження	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	Період	Дата початку	Дата закінчення		
	I	13.12.2006	16.12.2006		
	II	21.12.2006	24.12.2006		
8. Країни, де проводилось клінічне дослідження	Відділ клінічної фармакології, Дослідницький центр APL, Плот № 33 – 35, 2-й 3-й поверх, Лікарня Мірра Малтіспешіаліті, Аллурі Сітарам раджу Нагар, Опн. Дж. П.				



	Н. Нагар, Міяпур, Хайдарабад-500 050 Індія.
9. Кількість пацієнтів у дослідженні	Зареєстровано: 36 (+ 02 в режимі очікування). Завершили: Всього 38 досліджуваних завершили випробування
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу Клар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт ІІІ, Індія та Кларіцид, таблетки по 500 мг (Препарат порівняння) виробництва Абботт Лабораторіес Лтд., Великобританія, та провести моніторинг несприятливих явищ та забезпечити безпеку застосування у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні у 36 + 2 здорових дорослих чоловіків натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові чоловіки віком від 18 до 50 років • Індекс маси тіла в межах 19 – 26 кг/м² • Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. • Відсутність маркерів захворювань ВІЛ 1 і 2 типу, вірусу гепатиту В і С та антикардіоліпінового тесту. • Відсутність значних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних показників при лабораторній оцінці, історії хвороби та фізичному обстеженні під час скринінгу. • Нормальна ЕКГ у 12 відведеннях • Нормальний рентген грудної клітки (пряма задня проекція). • Розуміння сутності та мети дослідження та дотримання вимог всього протоколу. • Відсутність алергії чи гіперчутливості до кларитроміцину, еритроміцину чи будь-якого макролідного антибіотику. • Відсутність значущих системних захворювань. • Відсутність психічних розладів в анамнезі. • Відсутність донорства крові (одна одиниця або 350 мл) протягом 56 днів до отримання першої дози досліджуваного лікарського • Не брали участі в жодному клінічному дослідженні протягом останніх 56 днів. • Відсутність застосування рецептурних лікарських засобів, а також безрецептурних (наприклад: Засоби від застуди, антацидні лікарські засоби, вітаміни та натуральні продукти, що використовуються з терапевтичною метою), протягом двох тижнів до отримання першої дози досліджуваного лікарського засобу. • Відсутність в анамнезі дегідратації в наслідок діареї,



	<p>блювоти чи будь-якої іншої причини протягом 24 годин до дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсутність неврологічних розладів в анамнезі. • Невживання алкоголю та їжі або напоїв, що містять ксантини (шоколадні цукерки, чай, кава чи кола), цигарок та тютюнових виробів, принаймні за 48 годин до реєстрації у випробуванні. • Невживання виноградного (солодкого лимон) соку протягом 48 годин до реєстрації. • Негативні результати у сечі на предмет зловживання лікарськими засобами (бензодіазепіни, кокаїн, опіоїди, амфетаміни, каннабіноїди та барбітурати) протягом дня реєстрації у період I та період II випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, ефективність	<p>Досліджуваний лікарський засіб (Д): Клар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг Виробник: Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія Номер серії: СК5006001 Дата виробництва: 09/2006 Номер серії: 109,000 Термін придатності: 08/2009</p>
14. Референтний лікарський засіб, доза, спосіб застосування, ефективність	<p>Препарат порівняння: КЛАРЦИД, таблетки по 500 мг. Виробник: Абботт Лабораторіес Лтд., Великобританія Номер серії: 30361VA Термін придатності: 06/2008</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність повинна бути досягнута якщо довірчі інтервали знаходяться у межах біоеквівалентності 80% -125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг вітальних ознак проводився під час реєстрації добровольців, перед введенням дози досліджуваного лікарського засобу попередньо та через 1,0, 3,0, 12,0, 24,0 та 36,0 години після введення дози. Моніторинг побічних реакцій (анкета самопочуття) проводився через 2,0, 6,0 та 9,0 години після введення дози.
18. Статистичні методи	Для статистичного аналізу було використане програмне забезпечення SAS® PROC GLM версії 9.1.3. Зведені статистичні дані, ANOV A, 90% довірчий інтервал, коефіцієнт аналіз співвідношень та варіабельність пацієнтів обчислювали за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: чоловіки Вік (середнє значення ± SD): 25,71 ± 6,05 (інтервал 19 – 42) років Зріст (середнє значення ± SD): 166,89 ± 5,53 (інтервал 156 – 180) см Вага (середнє значення ± SD): 59,08 ± 6,44 (інтервал 50 – 80) кг Індекс маси тіла (середнє значення ± SD): 21,21 ± 2,09 (інтервал 19,03 – 25,83) кг</p>
20. Результати ефективності	Середні значення фармакокінетичних параметрів Клар для досліджуваного лікарського засобу (Д) та референтного



засобу (Р) наведенні в таблицях нижче.

Кларитроміцин:

Параметр (одиниця)	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)	
	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Референтний лікарський засіб
C _{max} (нг/мл)	2449,85 ± 702,961	2448,92 ± 758,684
AUC _{0-t} (год×нг/мл)	22001,41 ± 6895,452	22807,14 ± 7383,117
AUC _{0-inf} (год×нг/мл)	22367,25 ± 6909,972	23192,72 ± 7395,806
T _{max} (год)	2,00 ± 0,813	1,88 ± 0,936

14-гідрокси Кларитроміцин:

Параметр (одиниця)	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)	
	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Референтний лікарський засіб
C _{max} (нг/мл)	1016,89 ± 270,590	973,35 ± 287,628
AUC _{0-t} (год×нг/мл)	12575,41 ± 3113,550	12639,21 ± 3239,172
AUC _{0-inf} (год×нг/мл)	12937,43 ± 3196,423	13124,85 ± 3538,959
T _{max} (год)	2,38 ± 1,120	2,25 ± 0,963

21. Результати безпеки

Протягом усього періоду випробування повідомлялося про шість побічних явищ.

- У результатах клінічних лабораторних досліджень після випробування загальний білірубін у пацієнта № S2 становив 1,2 мг/дл, що вважалося клінічно значущим.
- У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що кількість тромбоцитів у пацієнта № S5 становила 1,48 тис./мм³, що вважалося клінічно значущим.
- У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що кількість тромбоцитів у пацієнта № S15 становила 1,41 тис./мм³, що вважалося клінічно значущим результатом.
- У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що кількість лейкоцитів у пацієнта № S16 становила 3900 / мм³, що вважалося клінічно значущим результатом.
- У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що АСТ та АЛТ у пацієнта № S18 становили 61 од. та 85 од., що вважалося клінічно значущим.



	<ul style="list-style-type: none"> У результатах клінічних лабораторних досліджень після випробування було встановлено, що загальна кількість еритроцитів у пацієнта № S32 виявилася 3,92 тис./мм³, що було клінічно значущим. <p>Усі побічні явища були повністю усунені, за винятком одного випадку, пов'язаного з порушенням лабораторних тестів після випробування, і цей пацієнт перебуває під наглядом. Не виявлено помітних змін життєво важливих показників протягом усього випробування. У всіх пацієнтів ЕКГ знаходилась в межах норми в 12 відведеннях.</p>
22. Висновок	<p>Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих даних Cmax, AUC0-t та AUC0-inf для ЛЗ Клар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг (Досліджуваний лікарський засіб) фірми Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія та таблеток Кларіцин 500 мг (референтний засіб) виробництва Абботт Лабораторіес Лтд., Великобританія, знаходяться в допустимих межах біоеквівалентності (80 – 125%).</p> <p>Тому досліджуваний лікарський засіб є біоеквівалентним референтному засобу в умовах натщесерце.</p>

Заявник
(Власник
реєстраційного
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/
Кузора Юлія Володимирівна

/М.П./

