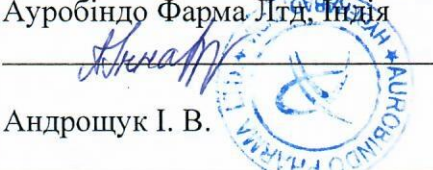


Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення змін
до реєстраційних матеріалів протягом дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	КСИНФАЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лтд, Ділянка №2, Маїтрівіхар, Амеерпет, м.Хайдерабад - 500038, штат Телангана, Індія.				
3. Виробник	АУРОБІНДО ФАРМА ЛТД, Юніт VI, Блок D, Су. № 329/39 та 329/47, селище Чіткул, Патанчеру Мандал, Санга Редді Дістрікт, штат Телангана, 502307 Індія.				
4. Проведені випробування:	1 [Випробування Біоеквівалентності]	так	1	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Назва клінічного випробування (повна назва), кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне, порівнювальне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Цефіксим, таблетки по 400 мг (досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд, Індія та Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина у 24 здорових, дорослих, чоловіків в умовах натщесерце.				
6. Фаза клінічного випробування	Період I: з 26/10/2007 по 28/10/2007 Період II: з 02/11/2007 по 04/11/2007				
7. Період проведення клінічного випробування	З <u>26/10/2007</u> по <u>04/11/2007</u>				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	Відповідно до протоколу в дослідження було включено 24 здорових дорослих чоловіка. Випробування розпочали 24 суб'єкта та всі вони завершили випробування.				


10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, та Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина. Провести моніторинг побічних явищ та забезпечити безпеку застосування у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні у 24 здорових дорослих чоловіків в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 50 років Індекс маси тіла в межах 18 – 25 кг/м ² . Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у випробуванні. 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. Відсутність в анамнезі або відсутність проявів гіперчутливості до цефіксиму, до будь-якого компонента даного лікарського засобу, а також до будь-яких інших антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Негативні результати у сечі на предмет зловживання лікарськими засобами (бензодіазепіни, кокаїни, опіоїди, амфетаміни, каннабіноїди та барбітурати) протягом кожного періоду випробування під час реєстрації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза: Цефіксим, таблетки по 400 мг: Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг цефіксиму. Спосіб застосування: Після контрольованої ночі щонайменше протягом 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Доза: Супракс®, таблетки по 400 мг (Цефіксим); Кожна таблетка містить Цефіксиму 400 мг. Спосіб застосування: Після контрольованої ночі щонайменше протягом 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.
15. Супутня терапія	Не застосовано.
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності проведено статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів двох препаратів. 90% довірчі інтервали були побудовані для співвідношень середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів St_{ax} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ та $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ цефіксиму для складу Досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння. Випробуваний засіб вважається біоеквівалентом препарату порівняння, якщо довірчі інтервали знаходяться в межах біоеквівалентності 80% -125%.

17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього періоду випробування спостерігалися два побічних явища - лабораторні відхилення після випробування. У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що кількість лейкоцитів у пацієнта № S7 становила 13 000 клітин/ мм ³ , що вважалося клінічно значущим результатом. У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження лужної фосфатази у пацієнта № S24 показник становив 144 ОД/л, що вважалося клінічно значущим.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз, підсумкова статистика, ANOVA, 90% довірчий інтервал, коефіцієнт співвідношення та варіабельність пацієнтів, були розраховані за допомогою програмного забезпечення SAS® PROC GLM версії 9.1.3.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові, дорослі, чоловіки-добровольці з Індії (азіатська раса) відповідали критеріям включення у випробування. До даного дослідження були включені пацієнти вікової групи від 18 до 35 років з індексом маси тіла від 18,02 до 24,61 кг/м ² із середнім зростом 168,67 см та середньою масою тіла 57,33 кг. Випробування розпочалося з необхідного розміру вибірки в 24 пацієнти. Із пацієнтів, які брали участь у випробуванні, 100,0% представили клас некурящих.
20. Результати ефективності	Співвідношення Д/П та 90% довірчі інтервали для лікарського засобу Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд., Індія, у порівнянні з Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина, для Lp-трансформованих параметрів: C_{max} 101,02%, 93,56-109,06, AUC_{0-t}: 100,28%, 93,03-108,10 та AUC_{0-∞}: 100,07%, 92,99-107,70 відповідно.
21. Результати безпеки	Під час випробування було зареєстровано загалом 02 несприятливі події, і всі 02 небажані явища, які були відхиленнями лабораторних показників після випробування. Всі небажані явища, про які повідомлялося під час випробування, були легкого ступеня тяжкості, одне небажане явище (S7) не було пов'язане із застосуванням досліджуваного лікарського засобу, а інше небажане явище (S24) було пов'язане із застосуванням досліджуваного лікарського засобу.
22. Висновок	Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчі інтервали для Lp-трансформованих даних C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд, Індія, у порівнянні з лікарським засобом Супракс ГмбХ, Німеччина знаходились у межах допустимого діапазону біоеквівалентності (80-125%).
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія  Андрощук І. В.

Pre-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorization number, if any):	XINFAL 400 mg film coated tablets				
1) type of medicinal product, according to which the registration was performed or is being planned	Generic Application				
2) studies performed	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	If no, please substantiate
2. Pharmacology:	This section is not applicable as this product application for marketing authorization is a generic application.				
1) primary pharmacodynamics	Not applicable				
2) secondary pharmacodynamics	Not applicable				
3) pharmacology of safety	Not applicable				
4) pharmacodynamic interactions	Not applicable				
3. Pharmacokinetics:	This section is not applicable as this product application for marketing authorization is a generic application.				
1) analytical methods and reports on their validation	Not applicable				
2) uptake	Not applicable				
3) allocation	Not applicable				
4) metabolism	Not applicable				

5) excretion	Not applicable
6) pharmacokinetic interactions	Not applicable
7) other pharmacokinetic studies	Not applicable
4. Toxicology: This section is not applicable as this product application for marketing authorization is a generic application.	
1) toxicity in case of single administration	Not applicable
2) toxicity in case of repeated administration	Not applicable
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	Not applicable
<i>in vivo</i> (including additional evaluation on toxicokinetics)	Not applicable
4) carcinogenicity	Not applicable
long-term studies	Not applicable
short-term studies or studies of average length	Not applicable
additional studies	Not applicable
5) reproductive and developmental toxicity	Not applicable
effect on fertility and early embryonic development	Not applicable
embryotoxicity	Not applicable
prenatal and postnatal toxicity	Not applicable

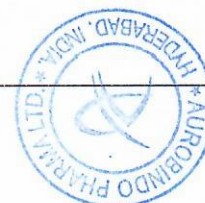
studies, in which the medicinal product is administered to offsprings (juvenile animals) and/or late effect is evaluated	
6) local tolerance	Not applicable
7) additional toxicity studies	Not applicable
antigenicity (antibody production)	Not applicable
immunotoxicity	Not applicable
study of action mechanism	Not applicable
drug dependence	Not applicable
metabolites toxicity	Not applicable
impurities toxicity	Not applicable
other	Not applicable
5. Conclusions on pre-clinical study	This is a generic application. No clinical studies are required to conduct for this kind of application.
Applicant (owner of the registration certificate)	For Aurobindo Pharma Limited, India  M.V.V. Madhu Scientist - Regulatory Affairs Dept



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

Звіт про доклінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Ксинфал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	заява для генеричного лікарського засобу				
2) Проведені дослідження:	x	так	0	ні	Якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Даний розділ не застосовується, оскільки дана заявка на отримання реєстраційного посвідчення для генеричного лікарського засобу.				
1) Первинна фармакодинаміка.	Не застосовано.				
2) Вторинна фармакодинаміка.	Не застосовано.				
3) Фармакологія безпеки.	Не застосовано.				
4) Фармакодинамічні взаємодії.	Не застосовано.				
3. Фармакокінетика:	Даний розділ не застосовується, оскільки дана заявка на отримання реєстраційного посвідчення для генеричного лікарського засобу.				
1) Аналітичні методи та валідаційні звіти	Не застосовано.				
2) Всмоктування	Не застосовано.				
3) Розподіл	Не застосовано.				
4) Метаболізм	Не застосовано.				
5) Виведення.	Не застосовано.				
6) Фармакокінетичні взаємодії	Не застосовано.				
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовано.				



4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, оскільки дана заявка на отримання реєстраційного посвідчення для генеричного лікарського засобу.	
1) Токсичність за одноразового введення	Не застосовано.
2) Токсичність за повторного введення	Не застосовано.
3) Генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовано.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	Не застосовано.
4) Канцерогенність	Не застосовано.
Довгострокові дослідження	Не застосовано.
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовано.
Додаткові дослідження	Не застосовано.
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовано.
Вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не застосовано.
Ембріотоксичність	Не застосовано.
Пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовано.
Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовано.
6) Місцева переносимість	Не застосовано.
7) Додаткові дослідження токсичності:	Не застосовано.
Антигенність (утворення антитіл)	Не застосовано.



Імунотоксичність	
Дослідження механізмів дії	Не застосовано.
Лікарська залежність.	Не застосовано.
Токсичність метаболітів	Не застосовано.
Токсичність домішок	Не застосовано.
Інше	Не застосовано.
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	Заявка для генеричного лікарського засобу. Дані щодо клінічних досліджень не надаються для такого виду заявок.

Заявник
(Власник
реєстраційного
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/



/М.П./

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):	XINFAL 400 mg film coated tablets				
2. Applicant	Aurobindo Pharma Limited, Plot No.: 2, Maitrivihar, Ameerpet, Hyderabad-500 033, Telangana State, India.				
3. Manufacturer	AUROBINDO PHARMA LTD., Unit-VI, Block D, Survey No. 329/39 & 329/47, Chitkul Village, Patancheru Mandal, Sanga Reddy District, Telangana State-502 307, India.				
4. Studies performed:	1 [BE Study- Fasting]	yes		no	If no, please substantiate
Yes					
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, randomised, two treatment, two sequence, two period, cross-over, single-dose comparative oral Bioavailability study of Cefixime 400 mg tablets (Test formulation) of Aurobindo Pharma limited, India and Suprax [®] 400 mg tablets (reference formulation) of Astellas Pharma GmbH, Germany in 24 healthy, adult, male human subjects under fasting conditions.				
6. Clinical study phase	Period I: 26/10/2007 to 28/10/2007 Period II: 02/11/2007 to 04/11/2007				
7. Period of performance of the clinical trial	From <u>26/10/2007</u> to <u>04/11/2007</u>				
8. Countries, where the clinical study was performed	India				

9. Number of studied subjects	24 healthy adult male human subjects were enrolled as per the protocol. Study started with 24 and all subjects completed the study.
10. Goals and secondary goals of the clinical study	To compare the rate and extent of absorption of Cefixime Tablets 400 mg (Test) of Aurobindo Pharma Limited, India with that of Suprax® (Cefixime) Tablets 400 mg (Reference) of Astellas Pharma GmbH, Germany. To monitor the adverse events and to ensure the safety of the subjects.
11. Clinical study design	An open label, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, single-dose, comparative oral bioavailability study in 24 healthy, adult, male, human subjects under fasting conditions.
12. Main criteria for inclusion	Healthy males within the age range of 18 to 50 years. Have a body mass index within 18-25 kg/m ² . Given written informed consent to participate in the study. Absence of disease markers of HIV 1 & 2 and 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. You have no history or evidence of hypersensitivity to Cefixime, to any component of this product and also to any other cephalosporin antibiotics or penicillin antibiotics. Have negative results for drugs of abuse (Benzodiazepines, Cocaine's, Opioids, Amphetamines, Cannabinoids, and Barbiturates) in urine during the each period of study check-in.
13. Studied medicinal product, method of administration, efficiency	Dose: Cefixime Tablets 400 mg; Each film coated tablet contains Cefixime 400 mg. Mode of administration: After a supervised overnight fast of at least 10 hours, subjects received a single oral dose of the assigned formulation, with 240 mL of water, according to the randomization schedule.
14. Reference product, dose, method of administration, efficiency	Dose: Suprax® Tablets 400 mg (Cefixime); Each tablet contains Cefixime 400 mg. Mode of administration: After a supervised overnight fast of at least 10 hours, subjects received a single oral dose of the assigned formulation, with 240 mL of water, according to the randomization schedule.
15. Concomitant treatment	Not Applicable.
16. Effectiveness evaluation criteria	Statistical comparison of the pharmacokinetic parameters of the two formulations was made to assess bioequivalence. The 90% confidence intervals were constructed for the ratios of the means of Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ of Cefixime for the test and reference formulations. Bioequivalence is to be concluded if the confidence intervals fall within the bioequivalence limits of 80%-125%.
17. Safety evaluation criteria	Two adverse events were observed during the entire duration of the study, which are post study lab abnormalities. <ul style="list-style-type: none"> • In post study clinical laboratory test results Total WBC level for subject No.S7 was found to be 13,000 cell/cumm, which was clinically Significant. • In post study clinical laboratory test results Alkaline

	Phosphatase for subject No.S24 was found to be 144 U/L, which was clinically Significant.																																														
18. Statistical methods	PROC GLM of SAS® software release 9.1.3 version was employed for statistical analysis, summery statistics, ANOVA, 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.)	Healthy, Male, Adult, Indian (Asian race) volunteers fulfilled the inclusion criteria included for the study. The subjects in the age group of 18 to 35 years with body mass index 18.02 to 24.61 kg/m ² with the mean height of 168.67 cm and having the mean body weight of 57.33 kg were enrolled into this study. Study was started with required sample size of 24 subjects. Out of the subjects who participated in the study, 100.0% represented the class of non-smokers.																																														
20. Effectiveness results	The T/R-ratio and 90% confidence intervals for Cefixime 400 mg tablets (Test) of Aurobindo Pharma Ltd., India in comparison with Suprax 400 mg tablets (Reference) of Astellas Phama GmbH, Germany for Lntransformed parameters of: C_{max}: 101.02%, 93.56-109.06, AUC_{0→t} 100.28%, 93.03-108.10 and AUC_{0→∞}: 100.07%, 92.99-107.70 respectively.																																														
21. Safety results	The T/R-ratio and 90% confidence intervals for Cefixime 400 mg tablets (Test) of Aurobindo Pharma Ltd., India in comparison with Suprax 400 mg tablets (Reference) of Astellas Phama GmbH, Germany for Lntransformed parameters of: Least Square Mean of Untransformed and Geometric Mean of Lntransformed Pharmacokinetic parameters data of cefixime (Based on ANOVA Model) <table border="1" data-bbox="635 1115 1449 1440"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Untransformed data Least Square Mean</th> <th colspan="2">Lntransformed Data Geometric Mean</th> </tr> <tr> <th>Test(T)</th> <th>Reference (R)</th> <th>Test(T)</th> <th>Reference (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (µg/mL)</td> <td>4.403</td> <td>4.401</td> <td>4.32</td> <td>4.28</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→t} (hr. µg/mL)</td> <td>34.774</td> <td>35.061</td> <td>33.73</td> <td>33.64</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→∞} (hr. µg/mL)</td> <td>35.634</td> <td>36.014</td> <td>34.55</td> <td>34.53</td> </tr> </tbody> </table> Ratios, Power and 90% Confidence Interval of LSM of Lntransformed Pharmacokinetic parameters of cefixime (Based on ANOVA Model) <table border="1" data-bbox="651 1570 1437 1805"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameters</th> <th colspan="3">Lntransformed data</th> </tr> <tr> <th>(T/R) Ratio</th> <th>90% Confidence Interval</th> <th>Power</th> </tr> <tr> <th>(%)</th> <th>(%)</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>101.02</td> <td>93.56-109.06</td> <td>99.83</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→t}</td> <td>100.28</td> <td>93.03-108.10</td> <td>99.87</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→∞}</td> <td>100.07</td> <td>92.99-107.70</td> <td>99.90</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Untransformed data Least Square Mean		Lntransformed Data Geometric Mean		Test(T)	Reference (R)	Test(T)	Reference (R)	C_{max} (µg/mL)	4.403	4.401	4.32	4.28	AUC_{0→t} (hr. µg/mL)	34.774	35.061	33.73	33.64	AUC_{0→∞} (hr. µg/mL)	35.634	36.014	34.55	34.53	Parameters	Lntransformed data			(T/R) Ratio	90% Confidence Interval	Power	(%)	(%)	(%)	C_{max}	101.02	93.56-109.06	99.83	AUC_{0→t}	100.28	93.03-108.10	99.87	AUC_{0→∞}	100.07	92.99-107.70	99.90
Parameters	Untransformed data Least Square Mean		Lntransformed Data Geometric Mean																																												
	Test(T)	Reference (R)	Test(T)	Reference (R)																																											
C_{max} (µg/mL)	4.403	4.401	4.32	4.28																																											
AUC_{0→t} (hr. µg/mL)	34.774	35.061	33.73	33.64																																											
AUC_{0→∞} (hr. µg/mL)	35.634	36.014	34.55	34.53																																											
Parameters	Lntransformed data																																														
	(T/R) Ratio	90% Confidence Interval	Power																																												
	(%)	(%)	(%)																																												
C_{max}	101.02	93.56-109.06	99.83																																												
AUC_{0→t}	100.28	93.03-108.10	99.87																																												
AUC_{0→∞}	100.07	92.99-107.70	99.90																																												

22. Conclusion

The statistical report clearly indicates that the 90% confidence intervals for Ln-transformed data of C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ of Cefixime 400 mg tablets (Test) of Aurobindo Pharma Ltd., India in comparison with Suprax 400 mg tablets (Reference) of Astellas Pharma GmbH, Germany, 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)

For Aurobindo Pharma Limited, India

M.V.V.
31/05/2021

M.V.V. Madhu

Scientist - Regulatory Affairs Dept



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

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

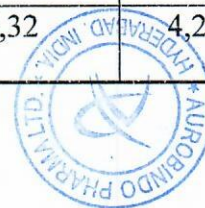
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	КСИНФАЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг				
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лтд, Ділянка №2, Маїтрівіхар, Амеерпет, м.Хайдерабад - 500038, штат Телангана, Індія.				
3. Виробник	АУРОБІНДО ФАРМА ЛТД, Юніт VI, Блок D, Су. № 329/39 та 329/47, селище Чіткул, Патанчеру Мандал, Санга Редді Дістрікт, штат Телангана, 502307 Індія.				
4. Проведені випробування:	1 [Випробування Біоеквівалентності]	так	1	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Назва клінічного випробування (повна назва), кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне, порівнювальне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Цефіксим, таблетки по 400 мг (досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд, Індія та Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина у 24 здорових, дорослих, чоловіків в умовах натщесерце.				
6. Фаза клінічного випробування	Період I: з 26/10/2007 по 28/10/2007 Період II: з 02/11/2007 по 04/11/2007				
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>26/10/2007</u> по <u>04/11/2007</u>				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних пацієнтів	Відповідно до протоколу в дослідження було включено 24 здорових дорослих чоловіка. Випробування розпочали 24 пацієнта та всі вони завершили випробування.				



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, та Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмБХ, Німеччина. Провести моніторинг побічних явищ та забезпечити безпеку застосування у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні у 24 здорових дорослих чоловіків в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 50 років Індекс маси тіла в межах 18 – 25 кг/м ² . Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у випробуванні. 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. Відсутність в анамнезі або відсутність проявів гіперчутливості до цефіксиму, до будь -якого компонента даного лікарського засобу, а також до будь -яких інших антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Негативні результати у сечі на предмет зловживання лікарськими засобами (бензодіазепіни, кокаїни, опіоїди, амфетаміни, каннабіноїди та барбітурати) протягом кожного періоду випробування під час реєстрації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза: Цефіксим, таблетки по 400 мг: Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг цефіксиму. Спосіб застосування: Після контрольованої ночі щонайменше протягом 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Доза: Супракс®, таблетки по 400 мг (Цефіксим); Кожна таблетка містить Цефіксиму 400 мг. Спосіб застосування: Після контрольованої ночі щонайменше протягом 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.
15. Супутня терапія	Не застосовано.
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності було проведено статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів двох препаратів. 90, якщо довірчі інтервали знаходяться в межах біоеквівалентності 80% -125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього періоду випробування спостерігалися два побічних явища - лабораторні відхилення після випробування. У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження було встановлено, що кількість лейкоцитів у



	<p>пацієнта № S7 становила 13 000 клітин/ мм³, що вважалось клінічно значущим результатом. У результатах лабораторних тестів після клінічного дослідження лужної фосфатази у пацієнта № S24 показник становив 144 ОД/л, що вважалось клінічно значущим.</p>																	
18. Статистичні методи	<p>Для статистичного аналізу, підсумкової статистики, ANOVA, 90% довірчого інтервалу, коефіцієнту співвідношення та варіабельність пацієнтів були розраховані за допомогою програмного забезпечення SAS® PROC GLM версії 9.1.3.</p>																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові, дорослі, чоловіки-добровольці з Індії (азіатська раса) відповідали критеріям включення у випробування. До даного дослідження були включені пацієнти вікової групи від 18 до 35 років з індексом маси тіла від 18,02 до 24,61 кг/м² із середнім зростом 168,67 см та середньою масою тіла 57,33 кг. Випробування розпочалося з необхідного розміру вибірки в 24 пацієнти. Із пацієнтів, які брали участь у випробуванні, 100,0% представили клас некурящих.</p>																	
20. Результати ефективності	<p>Співвідношення Д/П та 90% довірчі інтервали для лікарського засобу Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд., Індія, у порівнянні з Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина, для Lп-трансформованих параметрів: C_{max} 101,02%, 93,56-109,06, AUC_{0→∞}: 100,28%, 93,03-08,10 та AUC_{0→∞}: 100,07%, 92,99-107,70 відповідно.</p>																	
21. Результати безпеки	<p>Співвідношення Д/П та 90% довірчі інтервали для лікарського засобу Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд., Індія, у порівнянні з Супракс, таблетки по 400 мг (Препарат порівняння) виробництва Астеллас Фарма ГмбХ, Німеччина, для Lп-трансформованих параметрів:</p> <p align="center">Найменше квадратне середнє значення нетрансформованих та геометричне середнє значення трансформаційних фармакокінетичних параметрів цефіксиму (на основі моделі ANOVA)</p> <table border="1" data-bbox="587 1503 1458 2054"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Показники</th> <th colspan="2">Нетрансформовані данні Середнє найменше квадратне значення</th> <th colspan="2">Lп-трансформовані данні Середнє геометричне значення</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д)</th> <th>Препарат порівняння (П)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д)</th> <th>Препарат порівняння (П)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (МКГ/МЛ)</td> <td>4,403</td> <td>4,401</td> <td>4,32</td> <td>4,28</td> </tr> </tbody> </table>				Показники	Нетрансформовані данні Середнє найменше квадратне значення		Lп-трансформовані данні Середнє геометричне значення		Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Препарат порівняння (П)	C_{max} (МКГ/МЛ)	4,403	4,401	4,32	4,28
Показники	Нетрансформовані данні Середнє найменше квадратне значення		Lп-трансформовані данні Середнє геометричне значення															
	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Препарат порівняння (П)	Досліджуваний лікарський засіб (Д)	Препарат порівняння (П)														
C_{max} (МКГ/МЛ)	4,403	4,401	4,32	4,28														



	AUC_{0→t} (год. мкг/мл)	34,774	35,061	33,73	33,64
	AUC_{0→∞} (год.нг/ мл)	35,634	36,014	34,55	34,53
Співвідношення, потужність та 90% довірчий інтервал найменших квадратних середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів цефіксиму (на основі моделі ANOVA)					
		Ln-трансформовані данні			
	Показники	(Д/П) Співвідношення	90% Довірчий інтервал	Потужність	
		(%)	(%)	(%)	
	C_{max}	101,02	93,56-109,06	99,83	
	AUC 0→t	100,28	93,03-108,10	99,87	
	AUC 0→∞	100,07	92,99-107,70	99,90	
22. Висновок	Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих даних C _{max} , AUC _{0-t} та AUC 0-∞ для Цефіксим, таблетки по 400 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лтд, Індія, у порівнянні з лікарським засобом Супракс ГмбХ, Німеччина знаходились у межах допустимого діапазону біоеквівалентності (80-125%).				

Заявник
(Власник
реєстраційного
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

Для Ауробіндо Фарма Лтд, Індія

/Підпис/



/М.П./

М.В.В. Мадху
Старший науковець - відділ з питань регулювання
(підпис)
(повне ім'я)