

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

- | | |
|---|---|
| 1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): | Росемід, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1, 2, 4 мг; |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Гібридний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | о так ✓ ні (якщо ні, обґрунтуйте)
Рисперидон був дозволений до продажу в США в 1993 році. Він знаходиться в списку Всесвітньої організації охорони здоров'я найбезпечніших та найефективніших лікарських засобів, необхідних для застосування в системі охорони здоров'я. Оскільки ми розробляли препарат як генеричний, ці доклінічні дослідження не проводилися. |
| 2. Фармакологія: | |
| 1) первинна фармакодинаміка | НД |
| 2) вторинна фармакодинаміка | НД |
| 3) фармакологія безпеки | НД |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | НД |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію | НД |



2) поглинання	НД
3) розподіл	НД
4) метаболізм	НД
5) виведення	НД
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	НД
7) інші фармакокінетичні дослідження	НД
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	НД
2) токсичність багатократних доз	НД
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	НД
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	НД
4) канцерогенність:	НД
довгострокові дослідження	НД
короткострокові або середньострокові дослідження	НД
додаткові дослідження	НД
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	НД
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	НД



ембріотоксичність	НД
пренатальна та постнатальна токсичність	НД
дослідження, в яких препарат вводять потомству (статево незрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	НД
6) місцева переносимість	НД
7) додаткові дослідження токсичності:	НД
антигенність (утворення антитіл)	НД
імунотоксичність	НД
вивчення механізмів дії	НД
лікарська залежність	НД
токсичність метаболітів	НД
токсичність домішок	НД
інше	НД
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	НД

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Д-р Санджай Мішра
Асистент генерального директора з фармаконагляду



to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of materials for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(clause IV, Section 4)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number) Risperidone Orodispersible tablets 1 mg
2. Applicant Kusum Healthcare Pvt Ltd, India
D-158A, Okhla Industrial Area, Phase-I, New Delhi-110020
3. Manufacturer Kusum Healthcare Pvt Ltd, India
4. Conducted studies: yes no if not, justify
- 1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned Hybrid Medicinal Product
5. Full name of the clinical trial, coded clinical trial number An open-label, balanced, randomized, single dose, two-treatment, two-sequence, two-period, cross over, oral bioequivalence study comparing Risperidone 1 mg Orodispersible tablet of Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India with Risperdal (Risperidone) 1 mg Film-Coated Tablets of Janssen-Cilag Ltd., UK in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.
Study No: 850-18
6. Phase of the clinical trial Bioequivalence Study (Phase-I)
7. Clinical trial period 26-Nov-2019 To 10-Dec-2019



trial was conducted

9. Number of subjects

planned: 36
actual: 36

10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial

Purpose: The Sponsor aims to market test product as pharmaceutical equivalent to reference product. Therefore, the test products should be bioequivalent to reference product, so that they can be used as therapeutic equivalent. For this purpose, the test products will be compared with reference product in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.

Primary objective: To compare the rate and extent of absorption of single dose of Risperidone 1 mg Orodispersible tablets of Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India with Risperdal (Risperidone) 1 mg Film Coated tablets of Janssen-Cilag Ltd., UK administered under fasting conditions in healthy, adult, human subjects in a randomized cross over study.

Secondary objective: To evaluate the safety and tolerability of a single dose of Test product and Reference Product when administered orally in healthy, adult, human subjects under fasting conditions

11. Clinical trial design

An open-label, balanced, randomized, single dose, two-treatment, two-sequence, two-period, cross over, oral bioequivalence study in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.

12. Main inclusion criteria

- Subjects should be 18 to 45 years of age (both years inclusive).
- Capable and willing to give informed written consent and to adhere to the study requirements.
- Subjects able to read and write and able to communicate effectively.
- Body Mass Index (BMI) between 18.50–30.00 Kg / m² and body weight not less than 50 kg
- Healthy individuals as evaluated by personal history, medical history and general clinical examination.
- Absence of significant disease
- Normal or within acceptable biochemical, hematological and urinary parameters or with abnormality considered to be clinically not significant and performed within 21 days prior to check-in for the first period of the study.



- Have a normal 12 lead ECG.
- Negative HIV 1 & 2 antibodies, Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody and Syphilis.
- Negative urine test for drugs of abuse for Opiates (Morphine), Barbiturates, Benzodiazepines, Amphetamine, Marijuana THC & Cocaine (to be performed on the day of check-in during each period).
- Negative breath alcohol test (to be performed on the day of check-in during each period).
- Nonsmoker or smoker of fewer than ten cigarettes per day.

13. Investigational drug,
method of administration,
strength

Investigational drug: Risperidone 1 mg Orodispersible tablet

Strength: 1 mg

Method of administration:

Before administration of the test product (T)-[Risperidone 1 mg Orodispersible tablet Manufactured by Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India] subject were given 20 mL of water to swallow in order to wet the buccal cavity. After that one tablet of test product (T)-[Risperidone 1 mg Orodispersible tablet] was administered orally by placing the tablet on the tongue of each subject and was allowed to melt the OD tablet in mouth, followed by swallowing the melted components without water. Tablet was swallowed within approx. 01 minute after placing on the tongue. Additionally water was not allowed for 01 hour after dosing.

14. Reference drug, dose,
method of administration,
strength

Reference drug: Risperdal® 1 mg Film-Coated Tablets (Risperidone)

Dose: 1 mg

Strength: 1 mg

Method of administration:

One tablet of reference product (R)- [Risperdal® 1 mg Film-Coated Tablets (Risperidone) MA Holder: Janssen-Cilag Ltd., 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe, Bucks, HP12 4EG, UK] was administered orally with 240 mL ±2 mL of drinking water at ambient temperature in sitting position.

15. Concomitant therapy

All subjects were instructed not to take any prescription medications within 14 days prior to check-in and throughout the study. Subjects were instructed not to take any OTC products, herbal medications, etc. within 07 days prior to check-in and throughout the study. None of the subjects were found to have consumed OTC, prescription medication & herbal medication during the study.



16. Assessment criteria of efficacy

Primary PK parameters: C_{max} and AUC_{0-t}

Secondary PK parameters: AUC_{0-inf} , T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el} and $AUC_{\%Extrap}$.

(The 90% confidence interval (CI) for the ratios of the geometric least square means of the Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} of the Test and Reference formulations should be within 80.00% to 125.00% for Risperidone)

17. Assessment criteria of safety

Safety assessments were done based on clinical observations, laboratory data at the time of screening and at the time of post study safety assessment of the study, The ECG was done at the time of screening and evaluation of the AEs observed during the course of the study.

Screening assessment comprised of detailed medical history and demographic data followed by general medical examination and laboratory investigations (hematology, biochemistry, urine analysis and serology) and ECG.

Clinical examination was performed at the time of screening, before Check-in in each period and before check-out in each period.

Vitals (Supine blood pressure, radial pulse rate and oral temperature*) respiratory rate**and well-being were recorded at the time of screening, Before Check-in in each period (supine and standing blood pressure), Before drug administration (within -02.00 to 00.00 hours) and at 03.00, 06.00, 11.00, 23.00, 35.00 hours after dosing in each period (within \pm 60 minutes of the scheduled time), before check-out and before ambulatory sample collection.

*Measurement of oral temperature were performed at the time of screening, check-in of each period, check-out of each period and before ambulatory sample collection in each period.

**Measurement of respiratory rate was performed at the time of screening.

Urine Screen for drugs of abuse was performed prior to check-in in each period and Breath test for alcohol consumption was performed prior to check-in in each period and prior to ambulatory sample collection.

Subjects were asked for their well-being at the time of vital signs measurements and their responses were recorded.

Clinical laboratory tests (hematology, biochemistry, urine (Routine & Microscopy) and serology) were performed at the time of screening and Clinical



laboratory tests (hematology and biochemistry) were performed at the time of post study safety assessment.

About 06 mL of blood was collected from each subject for safety evaluation [for specified hematology and biochemistry investigations] at the end of the study.

18. Statistical methods

Statistical analysis was performed by using SAS[®] statistical software version 9.3. Statistical analysis was performed on the data obtained from subjects completing both treatment periods.

The following summary statistics for the primary pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC_{0-t}) and the secondary pharmacokinetic parameters (AUC_{0-inf} , $AUC_{\%Extrap}$, T_{max} , $T_{1/2}$ and K_{el}) were calculated for both the Test (T) and Reference (R) products Number of Subjects, Arithmetic Mean, SD, CV%, Minimum, Maximum, Median and Geometric mean.

Output of WinNonlin for Risperidone and 9-Hydroxy Risperidone Statistical analysis of pharmacokinetic parameters were performed using SAS[®] Version 9.3, Output of SAS

The natural log transformed (*i.e.* Ln-transformed) values for the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} were analysed for statistical difference between test and reference formulations with ANOVA by using a Generalized Linear Model (GLM) ANOVA using SAS[®] software with the main effects of treatment, period, sequence and subjects nested within sequence as fixed effect. Each analysis of variance included calculation of least-squares means, the difference between the adjusted formulation means and the standard error associated with the difference. Level of significance was considered at 5% for Period, Sequence, Treatment effect and Subject (Sequence) effects in the ANOVA.

The intra-subject variability of test and reference formulations was computed and reported for Log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} for Risperidone.

Ratio of geometric least square means of test and reference formulations was computed and reported in percentage for Log-transformed Primary Pharmacokinetic Parameter C_{max} and AUC_{0-t} for Risperidone

The comparison of interest was T Vs R, so the ratios determined were of the form T/R where T= Test; R =Reference.

The power of study to detect 20% difference between test and reference formulation was reported.



The 90% confidence intervals for the difference of means between drug formulations were calculated for C_{max} and AUC_{0-t} using log-transformed data. The acceptable range for bioequivalence was 80.00-125.00% for the 90% confidence intervals for the differences of means of log transformed Primary Pharmacokinetic Parameter C_{max} and AUC_{0-t} for Risperidone.

For the active metabolite, 9 hydroxy risperidone, the following data were submitted: individual and mean concentrations, individual and mean pharmacokinetic parameters, and geometric means and ratios of means for C_{max} and AUC_{0-t} .

19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)

Gender: Male

Age: 18 to 45 years of age (both years inclusive).

Race: Asian

20. Results of efficacy

Pharmacokinetic Evaluation:

Mean and Standard Deviation of Pharmacokinetic Parameters for Risperidone after administration of Test product (T) and Reference Product (R) (N = 33)

PK Parameters (Units)	Risperidone(Mean ± SD)	
	Test (T)	Reference (R)
C_{max} (ng/mL)	8.6575 ± 3.51845	8.4903 ± 2.99441
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	66.6664 ± 55.34826	57.2005 ± 44.36504
AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	68.6271 ± 57.90491	58.9857 ± 47.22205
$AUC_{\%Extrap}$	2.433 ± 2.0080	2.600 ± 1.9402
T_{max} (hr)	1.447 ± 0.5440	1.189 ± 0.3367
$T_{1/2}$ (hr)	7.587 ± 6.0059	6.806 ± 4.9942
K_{el} (1/hr)	0.13154 ± 0.070846	0.13918 ± 0.066555
Risperidone (Median (Min - Max))		
T_{max} (hr)	1.250 (0.75 - 2.50)	1.250 (0.75 - 2.00)
$T_{1/2}$ (hr)	5.756 (2.26 - 29.06)	5.116 (2.40 - 24.12)



Mean and Standard Deviation of Pharmacokinetic Parameters for 9-Hydroxy Risperidone after administration of Test product (T) and Reference Product (R) (N = 33)

PK Parameters (Units)	9-Hydroxy Risperidone (Mean ± SD)	
	Test (T)	Reference (R)
C _{max} (ng/mL)	4.0438 ± 1.42811	4.1498 ± 1.59135
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	119.2978 ± 36.65779	116.3557 ± 33.39597
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	133.3763 ± 40.21640	128.8390 ± 35.04134
AUC _{%Extrap}	11.023 ± 6.2292	10.395 ± 5.7843
T _{max} (hr)	6.108 ± 3.9654	5.689 ± 4.6313
T _{1/2} (hr)	22.532 ± 5.8747	22.167 ± 5.2148
K _{el} (1/hr)	0.03259 ± 0.007794	0.03262 ± 0.006392
9-Hydroxy Risperidone (Median (Min - Max))		
T _{max} (hr)	5.000 (1.50 - 24.00)	5.000 (0.75 - 24.00)
T _{1/2} (hr)	22.324 (12.83 - 43.10)	21.013 (14.23 - 43.64)

Statistical Evaluation

Ratio, 90% confidence intervals, Intra subject Variability (CV) and Power for the Log transformed C_{max} and AUC_{0-t} for Risperidone (N = 33)

Parameters(units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)
Ln (C _{max})(ng/ml)	99.37	91.65 - 107.73	19.53	99.73
Ln (AUC _{0-t}) (hr *ng/ml)	113.16	106.25 - 120.52	15.17	99.99

Statistical Evaluation

Ratio, 90% confidence intervals, Intra subject Variability (CV) and Power for the Log transformed C_{max} and AUC_{0-t} for 9-Hydroxy Risperidone (N = 33)

Parameters(units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)
Ln (C _{max})(ng/ml)	97.68	91.77 - 103.97	15.02	99.99
Ln (AUC _{0-t}) (hr *ng/ml)	101.03	95.41 - 106.98	13.76	100.00



21. Results of safety

A total of 36 healthy, adult, human subjects were enrolled and included in safety assessment except subject no. 28 and 33 (After repetitive calls, they were denied to come to the facility for post study safety assessment. Hence, considered as lost to follow-up). Safety assessment was carried out at the time of screening, during the course of the study and at the end of study by conducting medical examination, recording of vital signs and enquiring about the well-being, laboratory assessments and ECG.

During the conduct of the study (In house), 18 adverse event was occurred.

Subject No. 01 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 06 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Reference product (R) in period I.

Subject No. 10 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 11 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Reference product (R) in period I.

Subject No. 12 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 20 experienced an adverse event of Abdominal Pain on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 21 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 22 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Reference product (R) in period I.

Subject No. 27 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Reference product (R) in period I.

Subject No. 35 experienced an adverse event of Somnolence on 27-Nov-2019 after administration of Test product (T) in period I.

Subject No. 03 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.

Subject No. 06 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.

Subject No. 11 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.



Subject No. 12 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Reference product (R) in period II.

Subject No. 15 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.

Subject No. 17 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Reference product (R) in period II.

Subject No. 27 experienced an adverse event of Somnolence on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.

Subject No. 29 experienced an adverse event of Headache (Frontal Region) on 07-Dec-2019 after administration of Test product (T) in period II.

During post study safety assessment, values of the laboratory parameters tested were found to be within acceptable limit and clinically insignificant for all subjects, except subject number 22* and 25**.

*Subject no. 22 had adverse event of increased ALT level.

**Subject no. 25 had adverse event of increased Blood urea level.

No severe, serious or life-threatening adverse events were reported during the course of the study.

The test and reference products were comparable in their safety and tolerability. Hence the test product was found to be safe and well tolerated upon single dose administration in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.

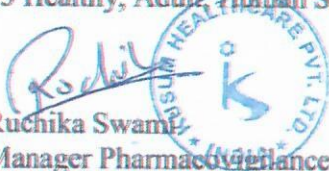
22. Conclusion (resolution)

The 90% confidence intervals for the test/reference ratios of the geometric least squares means between test and reference formulations calculated for primary pharmacokinetic parameter C_{max} and AUC_{0-t} were within the bioequivalence range of 80.00% –125.00% for Risperidone.

Based on the results obtained, it is concluded that Risperidone 1 mg Orodispersible tablet of Kusum Healthcare Pvt. Ltd., India, is bioequivalent with Risperdal (Risperidone) 1 mg Film-Coated Tablets of Janssen-Cilag Ltd., UK in 33 Healthy, Adult Human Subjects Under Fasting Conditions.

Applicant (registration
certificate holder)


Ruchika Swami
Manager Pharmacovigilance



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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): Росемід, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 1 мг
2. Заявник Kusum Healthcare Pvt Ltd (Індія)
D-158A, Okhla Industrial Area, Phase-I, New Delhi-110020
3. Виробник Kusum Healthcare Pvt Ltd (Індія)
4. Проведені дослідження: так ні (якщо ні, обґрунтуйте)

- 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація **Гібридний лікарський засіб**

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер протоколу клінічного випробування Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, із двома схемами лікування, з двома послідовностями, із двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності, при пероральному прийомі натще, присвячене порівнянню таблеток що диспергуються в ротовій порожнині Risperidone 1 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd (Індія), з таблетками Risperdal (рисперидон) 1 мг, вкритими плівковою оболонкою, виробництва Janssen-Cilag Ltd. (Великобританія), у здорових, дорослих людей при застосуванні
Номер дослідження: 850-18

6. Фаза клінічного випробування Дослідження біоеквівалентності (фаза 1)

7. Період клінічного випробування З 26 листопада 2019 р. по 10 грудня 2019 р.

9. Кількість досліджуваних Запланована: 36
Фактична: 36

10. Основна мета та первинна і вторинна мета дослідження **Основна мета:** Спонсор має на меті реалізувати тестовий препарат як фармацевтичний еквівалент референтному препарату. Таким чином, тестові препарати повинні бути біоеквівалентними референтному препарату, щоб їх можна було використовувати як терапевтичний еквівалент. З цією метою тестові препарати будуть



порівнюватися з референтним препаратом у здорових, дорослих людей при застосуванні натще.

Первинна мета: порівняти швидкість і ступінь абсорбції разової дози таблеток для розсмоктування Risperidone 1 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd (Індія), з таблетками Risperdal (рисперидон) 1 мг, вкритими плівковою оболонкою, виробництва Janssen-Cilag Ltd. (Великобританія), при застосуванні натще у здорових, дорослих, людей у рандомізованому перехресному дослідженні.

Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість разової дози таблеток для розсмоктування Risperidone 1 мг при пероральному застосуванні здоровим, дорослим людям при застосуванні натще.

11. Дизайн клінічного випробування

Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, із двома схемами лікування, двопослідовне, із двома періодами, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності у здорових, дорослих людей при застосуванні натще.

12. Основні критерії включення

- Суб'єкти повинні бути віком від 18 до 45 років (обидва роки включно).
- Здатні і готові дати усвідомлену письмову згоду та дотримуватися вимог дослідження.
- Суб'єкти здатні читати і писати та вміти ефективно спілкуватися.
- Індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,50–30,00 кг/м² та маса тіла не менше 50 кг.
- Здорові особи, оцінені за допомогою особистого анамнезу, історії хвороби та загального клінічного огляду.
- Відсутність значного захворювання.
- Біохімічні, гематологічні показники та показники сечі в межах норми або в межах прийнятного біологічного референтного діапазону, або з відхиленнями, які вважаються клінічно несуттєвими; і виконані протягом 21 дня з реєстрації до періоду I.
- Мають нормальну ЕКГ по 12 відведенням.
- Негативні результати аналізу на антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту та сифілісу.
- Негативний аналіз сечі на вживання наркотиків щодо опіату (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, ТГК марихуани та кокаїну (проводиться в день реєстрації для кожного періоду).
- Негативний результат аналізу на вміст алкоголю у повітрі, що видихається (проводиться в день реєстрації для кожного періоду).
- Некурячі або ті, що курять менше десяти сигарет на день.

13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії

Тестовий препарат: таблетки для розсмоктування Risperidone 1 мг.
Вміст активної речовини: 1 мг.

Спосіб введення:

Перед введенням тестового препарату (Т) – [таблетки для розсмоктування Risperidone 1 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd (Індія)] суб'єкту давали 20 мл води для проковтування, щоб змочити порожнину рота. Після цього одну таблетку тестового препарату (Т) – [таблетки для розсмоктування Risperidone 1 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd (Індія)]



вводили перорально, поміщаючи таблетку на язик кожного суб'єкта, і піддавали розчиненню таблетку для розсмоктування у роті з подальшим проковтуванням розчинених компонентів без води. Таблетку ковтали протягом приблизно 1 хвилини після розміщення на язичі. Додатково воду не давали протягом 1 години після отримання препарату.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Референтний препарат: Risperdal (рисперидон) 1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Доза: 1 мг.

Вміст активної речовини: 1 мг.

Спосіб введення:

Одну таблетку референтного препарату (R) – [Risperdal (рисперидон) 1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), власник PC: Janssen-Cilag Ltd., 50-100 Holmers Fann Way High Wycombe, Bucks, HP12 4EG, Великобританія] вводили перорально з 240 мл \pm 2 мл питної води за температури навколишнього середовища в положенні сидячи.

15. Супутня терапія

Усім суб'єктам було надано рекомендації не приймати жодних ліків за рецептом протягом 14 днів до реєстрації та протягом дослідження. Суб'єктам було рекомендовано не приймати жодних безрецептурних препаратів, лікарських засобів рослинного походження тощо протягом 7 днів до реєстрації та протягом дослідження. Під час дослідження не було виявлено жодного з випробуваних, які вживали безрецептурні препарати, ліки, що відпускаються за рецептом, та рослинні препарати.

16. Критерії оцінки ефективності

Первинні параметри ФК: C_{max} та AUC_{0-t} .

Вторинні параметри ФК: AUC_{0-inf} , T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el} та $AUC_{%Extrap}$.

(90% довірчий інтервал (CI) для співвідношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для тестового та референтного препаратів повинен бути в межах 80,00–125,00% для рисперидону).

17. Критерії оцінки безпеки

Оцінка безпеки здійснювалася на основі клінічних спостережень, лабораторних даних на момент скринінгу та на момент оцінки безпеки дослідження після його завершення. ЕКГ проводилася під час скринінгу та оцінки ПЯ, що спостерігалися в ході дослідження.

Скринінг-оцінка включала детальну історію хвороби та демографічні дані з подальшим загальним медичним обстеженням та лабораторними дослідженнями (гематологія, біохімія, аналіз сечі та серологія) та ЕКГ.

Клінічне обстеження проводилося під час скринінгу, перед реєстрацією у кожному періоді та перед завершенням кожного періоду.

Життєвоважливі показники (кров'яний тиск в положенні лежачі на спині, частота пульсу та пероральна температура*), частоті дихання** та самопочуття реєструвались під час скринінгу, перед реєстрацією у кожному періоді (кров'яний тиск в положенні лежачі на спині та стоячи), перед прийомом препарату (з -02.00 до 00.00 год) та через



03.00, 06.00, 11.00, 23.00 та 35.00 год після дозування в кожному періоді (в межах ± 60 хв від запланованого часу) та перед завершенням і перед амбулаторним забором проб.

* Вимірювання температури ротової порожнини проводилось під час скринінгу, реєстрації у кожному періоді, завершенням кожного періоду та перед амбулаторним забором проб у кожному періоді.

** Вимірювання частоти дихання проводили під час скринінгу.

Дослідження сечі на зловживання наркотиками здійснювали до реєстрації в кожному періоді, а тест на вміст алкоголю в повітрі, що видихається, проводився перед реєстрацією в кожному періоді та перед амбулаторним забором проб.

Суб'єктів запитували про їхнє самопочуття під час визначення життєвоважливих показників, і їх відповіді були зареєстровані.

Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, аналіз сечі (звичайні та мікроскопічні дослідження) та серологія) були проведені під час скринінгу, а клінічні лабораторні дослідження (гематологія та біохімія) були проведені під час оцінки безпеки після завершення дослідження.

Близько 6 мл крові було зібрано у кожного суб'єкта для оцінки безпеки [для визначених гематологічних та біохімічних досліджень] наприкінці дослідження.

18. Статистичні методи

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу SAS[®] версії 9.3. Статистичний аналіз здійснювався на даних, отриманих від суб'єктів, що закінчили обидва періоди лікування.

Наступні зведені статистичні дані щодо первинних фармакокінетичних параметрів (C_{max} та AUC_{0-t}) та вторинних фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-inf} , $AUC_{\%Extrap}$, T_{max} , $T_{1/2}$ та K_{el}) були розраховані як для тестового (Т), так і для референтного (R) препаратів: кількість суб'єктів, середнє арифметичне, SD, CV%, мінімальне, максимальне, медіанне та середнє геометричне значення.

Результат WinNonlin для респиредону та 9-гідроксирисперидону; статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою SAS[®] версії 9.3, результат SAS.

Значення фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} , трансформованих за допомогою натуральних логарифмів (тобто Ln-трансформовані), аналізували щодо статистичної різниці між тестовим та референтним препаратами з ANOVA за допомогою загальної лінійної моделі (GLM) ANOVA із використанням програмного забезпечення SAS[®] з основними ефектами лікування, періодом та послідовністю в якості ефектів та суб'єктами, що вкладаються у послідовність, в якості фіксованого ефекту. Кожен дисперсійний аналіз включав обчислення середніх, розрахованих методом найменших квадратів, різниці між скоригованим середнім та стандартною помилкою, пов'язаною з різницею. Рівень значущості враховувався на рівні 5% для періоду, послідовності, суб'єкта (послідовності) та ефективності лікування в ANOVA.

Інтра-суб'єктний коефіцієнт варіабельності для тестового та



референтного препаратів був обчислений та зареєстрований для Log-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для рисперидону.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для тестового та референтного препаратів було обчислено та повідомлено у відсотках для Log-трансформованого C_{max} та AUC_{0-t} для рисперидону.

Цікавим порівнянням було T Vs R , тому визначені співвідношення мали вигляд T/R , де T – тестовий препарат, а R – референтний.

Повідомлялося про потужність дослідження для виявлення 20% різниці між тестовим та референтним препаратами.

90% довірчі інтервали для різниці середніх між препаратами були розраховані для C_{max} та AUC_{0-t} , використовуючи log-трансформовані дані. Прийнятний діапазон біоеквівалентності становив 80,00–125,00% для 90% довірчих інтервалів для відмінностей середніх значень log-трансформованих C_{max} та AUC_{0-t} для рисперидону.

Для активного метаболіту, 9-гідроксирисперидону, було подано такі дані: індивідуальні та середні концентрації, індивідуальні та середні фармакокінетичні параметри, середні геометричні та співвідношення середніх для C_{max} та AUC_{0-t} .

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.)

Стать: чоловіча.

Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно).

Раса: монголоїдна.

20. Результати аналізу ефективності

Фармакокінетична оцінка:

Середнє та стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів для рисперидону після введення тестового препарату (Т) та референтного препарату (R) (N = 33)

ФК показники (од. вимір.)	Рисперидон (середнє ± SD)	
	Тестовий (Т)	Референтний (R)
C_{max} (нг/мл)	8,6575 ± 3,51845	8,4903 ± 2,99441
AUC_{0-t} (год*нг/мл)	66,6664 ± 55,34826	57,2005 ± 44,36504
AUC_{0-inf} (год*нг/мл)	68,6271 ± 57,90491	58,9857 ± 47,22205
$AUC_{\%Extrap}$	2,433 ± 2,0080	2,600 ± 1,9402
T_{max} (год)	1,447 ± 0,5440	1,189 ± 0,3367
$T_{1/2}$ (год)	7,587 ± 6,0059	6,806 ± 4,9942
K_{el} (1/год)	0,13154 ± 0,070846	0,13918 ± 0,066555
Рисперидон (медіанне (Min – Max))		
T_{max} (год)	1,250 (0,75 – 2,50)	1,250 (0,75 – 2,00)
$T_{1/2}$ (год)	5,756 (2,26 – 29,06)	5,416 (2,40 – 24,12)



Середнє та стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів для 9-гідроксирисперидону після введення тестового препарату (Т) та референтного препарату (R) (N = 33)

ФК показники (од. вимір.)	9-гідроксирисперидон (середнє ± SD)	
	Тестовий (Т)	Референтний (R)
C _{max} (нг/мл)	4,0438 ± 1,42811	4,1498 ± 1,59135
AUC _{0-t} (год*нг/мл)	119,2978 ± 36,65779	116,3557 ± 33,39597
AUC _{0-inf} (год*нг/мл)	133,3763 ± 40,21640	128,8390 ± 35,04134
AUC _{%Extrap}	11,023 ± 6,2292	10,395 ± 5,7843
T _{max} (год)	6,108 ± 3,9654	5,689 ± 4,6313
T _{1/2} (год)	22,532 ± 5,8747	22,167 ± 5,2148
K _{el} (1/год)	0,03259 ± 0,007794	0,03262 ± 0,006392
9-гідроксирисперидон (медіанне (Min – Max))		
T _{max} (год)	5,000 (1,50 – 24,00)	5,000 (0,75 – 24,00)
T _{1/2} (год)	22,324 (12,83 – 43,10)	21,013 (14,23 – 43,64)

Статистична оцінка

Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (CV) та потужність для log-трансформованого C_{max} та AUC_{0-t} для рисперидону (N = 33)

Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)
Ln (C _{max})(нг/мл)	99,37	91,65 – 107,73	19,53	99,73
Ln (AUC _{0-t}) (год*нг/мл)	113,16	106,25 – 120,52	15,17	99,99

Статистична оцінка

Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (CV) та потужність для log-трансформованого C_{max} та AUC_{0-t} для 9-гідроксирисперидону (N = 33)

Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)
Ln (C _{max})(нг/мл)	97,68	91,77 – 103,97	15,02	99,99



Ln (AUC _{0-t}) (год*нг/мл)	101,03	95,41 – 106,98	13,76	100,00
--------------------------------------	--------	----------------	-------	--------

21. Результати аналізу безпеки

Всього було зараховано 36 здорових, дорослих людей, які були включені до оцінки безпеки, крім суб'єктів № 28 та 33 (після повторних дзвінків їм було відмовлено в відвідуванні закладу для оцінки безпеки після дослідження. Отже, вони вважаються втраченими для подальшого контролю). Оцінка безпеки здійснювалася під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом проведення медичного обстеження, фіксування життєвоважливих показників та отримування інформації щодо самопочуття, лабораторних показників та ЕКГ.

Під час проведення дослідження (в закладі) зареєстровано 18 побічних явищ.

Суб'єкт № 01 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 06 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді I.

Суб'єкт № 10 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 11 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді I.

Суб'єкт № 12 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 20 відзначав побічне явище у вигляді абдомінального болю 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 21 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 22 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді I.

Суб'єкт № 27 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді I.

Суб'єкт № 35 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 27 листопада 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді I.

Суб'єкт № 03 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.

Суб'єкт № 06 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7



грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.
Суб'єкт № 11 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.
Суб'єкт № 12 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді II.

Суб'єкт № 15 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.
Суб'єкт № 17 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення референтного препарату (R) у періоді II.

Суб'єкт № 27 відзначав побічне явище у вигляді сомнолентності 7 грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.
Суб'єкт № 29 відзначав побічне явище у вигляді головного болю (лобова область) 7 грудня 2019 року після введення тестового препарату (Т) у періоді II.

Під час оцінки безпеки після дослідження було встановлено, що значення досліджуваних лабораторних параметрів знаходяться у допустимих межах та є клінічно незначними для всіх суб'єктів, крім суб'єктів № 22* та № 25**.

* Суб'єкт № 22 мав побічне явище у вигляді підвищення рівня ALT.

** Суб'єкт № 25 мав побічне явище у вигляді підвищення рівня сечовини в крові.

Протягом дослідження не було зафіксовано жодних важких, серйозних чи небезпечних для життя побічних явищ.

Тестовий та референтний препарати були порівнянними за своєю безпекою та переносимістю. Таким чином, було виявлено, що тестовий препарат є безпечним і добре переноситься після введення одноразової дози здоровим, дорослим людям при застосуванні натще.

22. Висновок (заключення)

90% довірчі інтервали для співвідношення тестового і референтного препаратів геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, між тестовим та референтним препаратами, обчислені для C_{max} та AUC_{0-t} , були в межах біоеквівалентності 80,00–125,00% для препарату Risperidone.

На основі отриманих результатів зроблено висновок, що таблетки для розсмоктування Risperidone 1 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd (Індія), є біоеквівалентними таблеткам Risperdal (рисперидон) 1 мг, вкритими плівковою оболонкою, виробництва Janssen-Cilag Ltd. (Великобританія), у здорових, дорослих людей при застосуванні натще.

Заявник
(власник
реєстраційного Ручіка Свамі
посвідчення) Менеджер з фармаконагляду



to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of materials for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(clause 4, Section IV)

Non-Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number): Rosemide orodispersible Tablets 1/2/4 mg
- 1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned Hybrid Medicinal Product
- 2) conducted studies yes no if not, justify

Risperidone was approved for sale in the United States in 1993. It is on the World Health Organization's List of Essential Medicines, the safest and most effective medicines needed in a health system. As we developed as Generic product – these non-clinical studies were not conducted.

2. Pharmacology:

- 1) primary pharmacodynamics NA
- 2) secondary pharmacodynamics NA
- 3) safety pharmacology NA
- 4) pharmacodynamic interactions NA

3. Pharmacokinetics:

- 1) analytical methods and reports on their validation NA
- 2) absorption NA




3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	NA
2) repeated dose toxicity	NA
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	NA
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	NA
4) carcinogenicity:	NA
long-term studies	NA
short-term or medium-term studies	NA
additional studies	NA
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	NA
impact on fertility and early embryonal development	NA
embriotoxicity	NA
prenatal and postnatal toxicity	NA



studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and/or long-term effects are assessed	NA
6) local tolerance	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (antibody formation)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
toxicity of impurities	NA
other	NA
5. Conclusions on non-clinical study	NA

Applicant (registration certificate holder)


 Dr. Sanjay Mishra
 AGM Pharmacovigilance

