



**Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques**

## **Rapport public d'évaluation**

***ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé***

***ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN**

**Date du RAPPE : 07 janvier 2010**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>Ropinirole (chlorhydrate de)</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>0,50 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 27 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé.*

*ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère.*

*ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est un générique de ADARTREL 0,50 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est REQUIP commercialisée par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE en Allemagne de formule identique à la référence française.*

*Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est acceptable pour ce type de demande.*

## 2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 2.1 Introduction

*ROPILEG 0,50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 0,50 mg de ropinirole.*

*Les excipients sont :*

*Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : OPADRY II 85F32111\**

*\*alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune.*

*ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est conditionné :*

*Sous plaquettes thermoformées (PVC/ACLAR/Aluminium) ;*

*Sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium) ;*

*Flacon (PEHD).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif ropinirole (chlorhydrate de) n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif ropinirole (chlorhydrate de) est soluble dans l'eau.*

*Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du principe actif. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.*

## 2.3 Produit fini

*ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur.*

*Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01). »*

*Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.*

*La comparaison du profil de dissolution in-vitro et du profil d'impuretés du produit générique et du produit de référence confirme la similarité entre les deux spécialités.*

*Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.*

*Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.*

*Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 18 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.*

## 3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

*Etant donné que ce produit est un générique et qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet concernant les études précliniques, de nouvelles données précliniques n'ont pas été soumises et ne sont pas considérées nécessaires.*

## 4. DONNEES CLINIQUES

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé à 0,25 mg est versé à l'appui de la présente demande.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- l'essai fourni a été réalisé en mai 2006 ;
- le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé ;
- dose unique 0,25 mg (soit un comprimé à 0,25 mg) administré à jeun ;
- monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out d'une semaine entre les deux séquences de traitement ;
- 30 volontaires sains ont été inclus, 29 ont fini l'étude et ont été analysés.

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*ROPINIROLE 0,25 mg, comprimé (0,285 mg de chlorhydrate de ropinirole soit 0,25 mg de ropinirole base) issu du lot n° 505455 dont la taille est de 105000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*REQUIP 0,25 mg, comprimé (0,285 mg de chlorhydrate de ropinirole soit 0,25 mg de ropinirole base) fabriqué par GSK en Allemagne, dont la composition est identique à la composition de la référence française.*

**Analytique :**

*Le dosage plasmatique de ROPINIROLE a été réalisé à l'aide d'une technique LC/MS/MS clairement décrite et validée.*

**Les résultats :**

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des  $AUC_{0-t}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des  $AUC_{0-\infty}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

**Conclusion :**

*La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité ROPILEG 0,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

*Compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active et de la pseudo-homothétie des formules des dosages 0,25 mg et 0,50 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 0,25 mg peuvent être extrapolés au dosage 0,50 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est générique de ADARTREL 0,50 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

*Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.*