



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

Rapport public d'évaluation

***RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg,
comprimé orodispersible***

RISPERIDONE

**Titulaire d'AMM :
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES**

Date du RAPPE : 06 septembre 2010

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>rispéridone</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé orodispersible</i>
Dosage (s)	<i>4 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 décembre 2008 l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible.

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans :
Adultes

Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité. Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères.

Enfants âgés de 5 à 11 ans

Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible est un générique de RISPERDALORO 4 mg, comprimé orodispersible commercialisé en France par JANSSEN CILAG.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est RISPERDAL QUICKLET 1 mg, comprimé orodispersible commercialisée par JANSSEN CILAG en Angleterre, 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

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 4 mg de rispéridone.

Les excipients sont :

Mannitol, croscarmellose sodique, carbonate de magnésium lourd, oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium, aspartam (E951), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, saccharine sodique, talc, arôme menthe poivrée, lévomenthol, silice colloïdale anhydre.

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC).

2.2 Principe actif

Le principe actif rispéridone est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif rispéridone est pratiquement insoluble 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

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible 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, 2 ans sans précautions particulières de conservation.

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

Au plan biopharmaceutique

A l'appui de cette demande, un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 1 mg est versé.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en juin 2005.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique à jeun de 1 mg (soit un comprimé dosé à 1 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.
- 44 volontaires sains ont été inclus ; 37 sujets ont fini l'étude et ont été analysés. Les sorties d'essai sont documentées.

Les produits comparés :

Produit test :

RISPERIDONE 1 mg, comprimé orodispersible. Ces comprimés sont issus du lot n° 151899 dont la taille est de 150 000 unités.

Produit de référence :

RISPERDAL QUICKLET 1 mg, comprimé orodispersible fabriqué par JANSSEN CILAG en Angleterre, issu du lot n° 03KG004 et dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française RISPERDALORO 1 mg, comprimé orodispersible.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec détection par spectrométrie de masse. La validation pré-étude est correctement documentée mais les données de la validation per-étude ne sont pas fournies.

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 RISPERIDONE BIOGALENIQUE 1 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 1 mg et 4 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 1 mg peuvent être extrapolés au dosage 4 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 4 mg, comprimé orodispersible est générique de RISPERDALORO 4 mg, comprimé orodispersible qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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