Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques

Rapport public d'évaluation

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE

Titulaire d'AMM : MITHRIDATUM Ltd

Date du RAPPE : 12 juillet 2010

Information sur la procédure initiale :

Base légale	*Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE*
Principe(s) actif(s)	*pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté*
Forme pharmaceutique	*Comprimé sécable*
Dosage (s)	*0,18 mg*
Demandeur d'AMM :	*MITHRIDATUM Ltd*
Type de procédure	*Nationale*

1. INTRODUCTION

Le 06 avril 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MITHRIDATUM Ltd pour la spécialité PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable.

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg est indiqué pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets "on-off").

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg est indiqué pour le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel).

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable est un générique de SIFROL 0,18 mg, comprimé commercialisé en France par les laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est SIFROL 0,18 mg comprimé sécable commercialisée par BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL en Allemagne. Sa formule est identique à la spécialité de 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

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg se présente sous forme de comprimé contenant 0,18 mg de pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté.
Les excipients sont :
Mannitol, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline (type 101), cellulose microcristalline (type 102), crospovidone (type B), stéarate de magnésium.

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté est soluble dans l'eau et le méthanol.
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

PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable 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 et la mention « A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière » et « A conserver à une température ne dépassant pas 25°C ».

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé à 0,18 mg (0,25 mg de chlorhydrate) est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie *:*

- *L'essai fourni a été réalisé en septembre 2007.*
- *Le plan expérimental suivi est : croisé, randomisé à 2 périodes.*
- *Dose unique de 1 comprimé à 0,18 mg (soit un comprimé à 0,18 mg) administré à jeun.*
- *Monitoring des prélèvements plasmatiques, au nombre de 21 sont réalisés après l'administration du médicament. Une période de wash-out de 7 jours est prévue entre les deux séquences de traitement.*
- *35 volontaires sains participent à l'étude. 1 sujet sorti documenté.*

Les produits comparés *:*

Produit test :
PRAMIPEXOLE comprimé sécable à 0,18 mg (0,25 mg de chlorhydrate). Ces comprimés sont issus du lot n°F07724 (S11703) dont la taille est de 200 000 unités.

Produit de référence :
SIFROL 0,18 mg comprimé sécable commercialisé par BOEHRINGER en Allemagne (lot n° 603912) dont la formule est identique à celle de la référence française.

Analytique *:*

Le rapport analytique est versé ainsi que la description et la validation complète de la méthode analytique.

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 PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.
La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.
PRAMIPEXOLE MITHRIDATUM 0,18 mg, comprimé sécable est générique de SIFROL 0,18 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.
Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.