



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

Rapport public d'évaluation

***RISPERIDONE ZYDUS 2 mg,
comprimé pelliculé sécable***

RISPERIDONE

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

Date du RAPPE : 07 janvier 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 pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>2 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 04 mai 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable.

RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement de :

- . la schizophrénie ;*
- . d'épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ;*
- . de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres (traitement de courte durée jusqu'à 6 semaines) ;*
- . de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent (traitement symptomatique de courte durée jusqu'à 6 semaines).*

RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé par JANSSEN CILAG SA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par JANSSEN CILAG SA.

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 ZYDUS 2 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 2 mg de Rispéridone.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, OPADRY 02H84915 rose (hypromellose, dioxyde de titane,

propylène glycol, talc, laque aluminique FD&C rouge, oxyde de fer jaune, laque aluminique FD&C bleue).

RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Risperidone n'est pas décrite à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Risperidone 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 ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la laque aluminique et de l'oxyde de fer jaune.

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 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

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 1 mg est versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juin 2006.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 1 mg administrée à jeun avec 240ml d'eau (soit un comprimé de 1mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *40 volontaires sains ont été inclus et 34 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test

Comprimés pelliculés Risperidone 1 mg, issus du lot n° ME3318 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence

Comprimés pelliculés RISPERDAL 1 mg, issus lot n° 04GV052, commercialisés par JANSSEN CILAG SA en France.

Analytique :

La technique utilisée est une méthode par CLHP (colonne chauffée à 40°C) avec détection par spectrométrie de masse tandem (MS-MS, système API 4000, mode positif, MRM). Cette technique est 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-∞} (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 ZYDUS 1 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. Cette conclusion peut être extrapolée au dosage 2 mg dans la mesure où :

- *les formules des comprimés dosés à 2 mg et 1 mg sont la même masse, la même composition excipientaire (différence de principe actif de 1 mg palliée par la différence de 1 mg en lactose) et la quantité de principe actif est < 5% ;*
- *la cinétique de la rispéridone est linéaire dans l'intervalle de doses 1 – 4 mg.*

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISPERIDONE ZYDUS 2 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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