

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

Rapport public d'évaluation

PRAMILET 0,18 mg, comprimé sécable

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 16 décembre 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>pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>0,18 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité PRAMILET 0,18 mg, comprimé sécable.

PRAMILET 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").

PRAMILET 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).

PRAMILET 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 0,35 mg, comprimé, commercialisé par BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL en France.

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

*PRAMILET 0,18 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 0,18 mg de pramipexole.
Les excipients sont :*

Mannitol (E421), amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, amidon de maïs (5% d'humidité), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

PRAMILET 0,18 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/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.

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

PRAMILET 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, 2 ans sans conditions 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 :

Une étude de bioéquivalence réalisée avec le comprimé dosé à 0,35 mg est versée à l'appui de cette demande.

Descriptif de l'étude :

- L'essai fourni a été réalisé en août-septembre 2007.
- Administration croisée randomisée, d'une dose unique de 0,35 mg (soit 1 comprimé).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de Wash-out de 14 jours.
- 28 volontaires ont été prévus dans le protocole. 20 volontaires sains ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

PRAMIPEXOLE 0,35 mg comprimé, issu du lot n° PRM0.35P4 dont la taille est de 100.000 comprimés.

Produit de référence :

SIFROL 0,35 mg, comprimé, commercialisé par BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, France, lot n° 609457 (péremption 12/2009).

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. La validation a répondu à tous les critères requis. La méthode était reproductible et exacte.

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 PRAMILET 0,35 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 0,35 mg et 0,18 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 0,35 mg peuvent être extrapolés au dosage 0,18 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PRAMILET 0,18 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PRAMILET 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.