

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

## **Rapport public d'évaluation**

***RISPERIDONE BIOGALENIQUE 2 mg,  
comprimé orodispersible***

*RISPERIDONE*

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

**Date du RAPPE : 06 septembre 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>rispéridone</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé orodispersible</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>2 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 2 mg, comprimé orodispersible.*

*RISPERIDONE BIOGALENIQUE 2 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 2 mg, comprimé orodispersible est un générique de RISPERDALORO 2 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 2 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 2 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 2 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 2 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 2 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 2 mg.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISPERIDONE BIOGALENIQUE 2 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISPERIDONE BIOGALENIQUE 2 mg, comprimé orodispersible est générique de RISPERDALORO 2 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.