

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

Rapport public d'évaluation

***RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg,
comprimé pelliculé***

RILUZOLE

Titulaire d'AMM : PARMAKI GENERICS LTD

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>riluzole</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>50 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>PARMAKI GENERICS LTD</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 14 décembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire PARMAKI GENERICS LTD pour la spécialité RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé.

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les essais cliniques ont montré que le riluzole augmente la survie des patients atteints de SLA.

La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.

Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, le riluzole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé est un générique de RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par AVENTIS PHARMA SA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est RILUTEK 50 mg commercialisé par AVENTIS PHARMA 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

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 50 mg de riluzole.

Les excipients sont :

Noyau du comprimé

hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé : OPADRY AMD Blanc 03F28689 contenant hypromellose, macrogol 6 000, dioxyde de titane (E171).

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé est conditionné : sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) ou sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif riluzole est très peu 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

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé 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, 3 ans, sans précautions particulières de conservation. Pour les plaquettes thermoformées Aluminium-PVC à conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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 la présente demande, un essai de bioéquivalence est réalisé en prise unique à jeun.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Avril-Mai 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun (50 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *50 volontaires sains ont été inclus et 43 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés RILUZOLE 50 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° D30616 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Produit de référence :

Comprimés RILUTEK 50 mg commercialisés par AVENTIS PHARMA en France, issus du lot n° 01E080.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. 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 en prise unique à jeun entre la spécialité RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RILUZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg, comprimé pelliculé est générique de RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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