

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

Rapport public d'évaluation

*RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg,
comprimé pelliculé sécable*

RISPERIDONE

Titulaire d'AMM : LABORATOIRES BIOGARAN

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la Directive Européenne 2001/83/CE.</i>
Principe(s) actif(s)	<i>RISPERIDONE</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>1 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>LABORATOIRES BIOGARAN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 septembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché aux LABORATOIRES BIOGARAN pour la spécialité RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable.

RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué pour :

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

Présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie. Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France 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 commercialisé par JANSSEN CILAG au Royaume-Uni.

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 BIOGARAN 1 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 1 mg de RISPERIDONE.

Les excipients sont : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, amidon de maïs, laurilsulfate de sodium. Le pelliculage est constitué de : dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400.

RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

RISPERIDONE est décrit 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 BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé 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, 30 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé proposé est versé dans la documentation fournie.

Bref descriptif de l'essai fourni :

- L'essai fourni a été réalisé en 2003.
- 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 d'environ 14 jours entre les deux séquences de traitement (compatible avec le temps d'élimination de la rispéridone).
- 28 sujets sont prévus par le protocole et ont été inclus dont 27 ont fini l'étude et ont été analysés (1 sortie d'essai qui est justifiée).

Les produits comparés :

Produit test :

Rispéridone 1 mg, comprimé pelliculé, fabriqué en juillet 2002. Ces comprimés sont issus du lot pilote n° 270120702 dont la taille est de 150 000 unités.

Produit de référence :

RISPERDAL 1 mg, comprimé, fabriqué et commercialisé par JANSSEN CILAG en Angleterre, issus du lot 01KL242 dont la composition est identique à la composition de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la Rispéridone et de son métabolite est une CLHP avec détection MS-MS dont la LOQ. 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 $[0,80 - 1,25]$.

Conclusions :

Les résultats de l'essai fourni établissent la bioéquivalence entre la spécialité proposée et la spécialité de référence anglaise (identique à RISPERDAL 1 mg, comprimé), pour le dosage 1 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de RISPERDAL 1 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.