

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

Rapport public d'évaluation

RISPERIDONE MERCK 0,5 mg, comprimé pelliculé

RISPERIDONE

Titulaire d'AMM : MERCK GENERIQUES

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

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>risperidone</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>0.5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>Merck génériques</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 septembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire Merck génériques pour la spécialité Risperidone Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé.

Risperidone Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé est indiqué :

- Chez les 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.

- Chez les 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 Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé est un générique de Risperdal 0.5 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par les laboratoires ORGANON.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est Risperdal 2 mg, comprimé pelliculé commercialisé par les laboratoires JANSSEN CILAG au Royaume-Uni, dont la formule est identique à celle de 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 Merck 0.5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 0.5 mg de risperidone.

Les excipients du noyau sont : Carboxyméthylamidon sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, amidon pré-gélatinisé.

Les excipients du pelliculage sont : OPADRY II Orange : lactose monohydraté, HPMC 2910/hypromellose 15 cP (E464), laque aluminique de jaune orangé S (E110), macrogol/PEG 4000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

Risperidone Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) de 30, 60 ou 90 comprimés.

2.2 Principe actif

La risperidone n'est pas décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (Documentation Confidentielle sur la Substance Active) est utilisée.

La 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 Merck 0.5 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, 2 ans sans précaution particulière 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 a été réalisé avec le comprimé dosé à 2 mg.

Bref descriptif de l'essai fourni :

- L'essai fourni a été réalisé en Octobre-Novembre 2004.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique à jeun de 2 mg (soit un comprimé dosé à 2 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 120 heures et une période de wash-out d'environ 14 jours (300 heures au minimum) entre les deux séquences de traitement.

- 40 volontaires sains ont été inclus dont 36 ont fini l'étude et été analysés.

Les produits comparés :

Produit test : Risperidone 2 mg, comprimé, issu du lot n° 141 dont la taille est de 150 000 unités.

Produit de référence : RISPERDAL 2 mg, comprimé, issu du lot 02KL541, commercialisé par JANSSEN CILAG au Royaume-Uni, dont la formule est identique à celle de la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la Risperidone et de son métabolite a été effectué au moyen d'une technique HPLC couplée à une détection électro-chimique. 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 le comprimé 2 mg proposé et la spécialité de référence RISPERDAL 2 mg, comprimé.

Conformément à la note explicative sur la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), les résultats de cet essai peuvent être extrapolés au dosage 0,5 mg pour les raisons suivantes :

- même composition qualitative des formulations des dosages 0,5 mg et 2 mg ;
- mêmes rapports de concentration entre les différents excipients ;
- substance active en faible proportion (< 5%) ;
- même procédé de fabrication par le même fabricant ;
- linéarité de la pharmacocinétique démontrée dans l'intervalle des doses revendiquées ;
- similarité des courbes de dissolution in vitro.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de Risperidone Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

Risperidone Merck 0.5 mg, comprimé pelliculé est générique de Risperdal 0.5 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.