



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

Rapport public d'évaluation

***RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé
orodispersible***

RISPERIDONE

Titulaire d'AMM : TEVA SANTE

Date du RAPPE : 07 janvier 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>Rispéridone</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé orodispersible</i>
Dosage (s)	<i>0,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TEVA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 03 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire TEVA SANTE pour la spécialité RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible.

RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans les traitements :

- . de schizophrénie.*
- . épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.*
- . de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.*
- . symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.*

RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible est un générique de RISPERDALORO 0,5 mg, comprimé orodispersible 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 QUICKLET 1 mg, comprimés oro-dispersibles commercialisée par JANSSEN CILAG en Allemagne, 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 TEVA 0,5 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 0,5 mg de rispéridone.

Les excipients sont :

Mannitol, copolymère basique de méthacrylate de butyle, povidone excipient K25, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, aspartam (E951), crospovidone, oxyde de fer rouge (E172), arôme menthe poivrée, arôme menthe forte, silicate de calcium, stéarate de magnésium.

RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif rispéridone est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

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 TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de l'arôme menthe poivrée, arôme menthe forte et silicate de calcium.

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé oro-dispersible dosé à 1 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'essai fourni :

- L'essai fourni (n° 04-104) a été réalisé en Juin 2004.
- 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 (300 heures au minimum) entre les deux séquences de traitement.
- 34 sujets sont prévus par le protocole. 36 volontaires sains ont été inclus dont 34 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Risperidone 1 mg, comprimé orodispersible, issu du lot n° IPP09 (0504) dont la taille est de 200 000 unités.

Produit de référence :

RISPERDAL QUICKLET 1 mg, comprimé orodispersible, fabriqué et commercialisé par JANSSEN CILAG en Allemagne, issu du lot 4AG 1870 et dont la composition est identique à la composition de la spécialité de référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la Risperidone et de son métabolite le 9 OH-Risperidone a été effectué au moyen d'une technique LC-MS-MS. Cette technique est validée mais le mode opératoire est insuffisamment décrit.

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 proposée RISPERIDONE TEVA 1 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée dont la composition est identique à celle de la spécialité de référence française.

Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 1 mg et 0,5 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 0,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISPERIDONE TEVA 0,5 mg, comprimé orodispersible est générique de RISPERDALORO 0,5 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.