



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

Rapport public d'évaluation

ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

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>Ropinirole (chlorhydrate de)</i> |
| Forme pharmaceutique | <i>comprimé pelliculé</i> |
| Dosage (s) | <i>0,50 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>MEDIPHA SANTE SN</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 27 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé.

ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère.

ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est un générique de ADARTREL 0,50 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est REQUIP commercialisée par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE 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

ROPILEG 0,50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 0,50 mg de ropinirole.

Les excipients sont :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

*Pelliculage : OPADRY II 85F32111**

**alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune.*

ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est conditionné :

Sous plaquettes thermoformées (PVC/ACLAR/Aluminium) ;

Sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium) ;

Flacon (PEHD).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif ropinirole (chlorhydrate de) est 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

ROPILEG 0,50 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, 18 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé à 0,25 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- l'essai fourni a été réalisé en mai 2006 ;*
- le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé ;*
- dose unique 0,25 mg (soit un comprimé à 0,25 mg) administré à jeun ;*
- monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out d'une semaine entre les deux séquences de traitement ;*
- 30 volontaires sains ont été inclus, 29 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

ROPINIROLE 0,25 mg, comprimé (0,285 mg de chlorhydrate de ropinirole soit 0,25 mg de ropinirole base) issu du lot n° 505455 dont la taille est de 105000 comprimés.

Produit de référence :

REQUIP 0,25 mg, comprimé (0,285 mg de chlorhydrate de ropinirole soit 0,25 mg de ropinirole base) fabriqué par GSK en Allemagne, dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de ROPINIROLE a été réalisé à l'aide d'une technique LC/MS/MS 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].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité ROPILEG 0,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

Compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active et de la pseudo-homothétie des formules des dosages 0,25 mg et 0,50 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 0,25 mg peuvent être extrapolés au dosage 0,50 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ROPILEG 0,50 mg, comprimé pelliculé est générique de ADARTREL 0,50 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.