

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

## **Rapport public d'évaluation**

***RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé***

*RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE*

**Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE**

**Date du RAPPE : 21 juillet 2011**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>risédronate monosodique hémipentahydraté</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>35 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MEDIPHA SANTE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 12 novembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE pour la spécialité RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé.*

*RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements de :*

- . de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.*
- . de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.*
- . de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.*

*RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé est un générique de ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France WARNER CHILCOTT FRANCE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ACTONEL 35 mg, comprimé commercialisée par PROCTER AND GAMBLE au Royaume-Uni 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

*RISEDRONATE NIALEX 35 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 35 mg de risédronate monosodique hémipentahydraté.*

*Les excipients sont :*

*Noyau : Amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : Opadry blanc II OY-LS-28908 (dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 4000, hypromellose).*

*RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

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

*Le principe actif risédronate monosodique hémipentahydraté 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

*RISEDRONATE NIALEX 35 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, 5 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

### Au plan biopharmaceutique

#### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juin-août 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 35mg administrée à jeun (soit un comprimé de 35 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *109 volontaires sains ont été inclus et 100 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

*RISEDRONATE 35 mg comprimé. Ces comprimés sont issus du lot n° 071025 et dont la taille est de 100 000 unités.*

Produit de référence :

*ACTONEL 35 mg, comprimé (lot n° 403774) commercialisé par PROCTER AND GAMBLE au Royaume-Uni et dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.*

Analytique :

*La technique utilisée est une HPLC-MS/MS. Cette technique est décrite clairement et les données de validation sont versées.*

Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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 RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé est générique de ACTONEL 35 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.*