

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

Rapport public d'évaluation

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule

ITRACONAZOLE

Titulaire d'AMM : SANOFI AVENTIS FRANCE

Date du RAPPE : 28 novembre 2008

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>ITRACONAZOLE</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule</i>
Dosage (s)	<i>100 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 04 juin 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule.

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule est indiqué dans le traitement des :

Mycoses superficielles :

- Kératites fongiques notamment à Aspergillus*
- Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.*
- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.*

Mycoses systémiques ou viscérales :

- Aspergillomes inopérables symptomatiques.*
- Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.*
- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique. Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.*
- Chromomycoses.*
- Histoplasmoses.*
- Paracoccidioïdomycoses.*
- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.*

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule est un générique de SPORANOX 100 mg, gélule 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 SPORANOX 100 mg, gélule commercialisé par JANSSEN-CILAG SA en Espagne 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

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg se présente sous forme de gélule contenant 100 mg d'itraconazole.

Les excipients sont saccharose, amidon de maïs, hypromellose, poloxamère 188. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), jaune de quinoléine (E104).

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule est conditionné sous plaquettes termoformées (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Itraconazole 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

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule 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 à une température ne dépassant pas 30°C.

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 une gélule dosée à 100 mg a été versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé en Janvier-Mars 2001.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.

Dose unique à jeun de 200 mg (soit 2 gélules dosées à 100 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 15 jours entre les deux séquences de traitement.

36 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

ITRACONAZOLE 100 mg, gélule - lot n° 0100001 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

SPORANOX 100 mg, gélule commercialisée par Janssen-Cilag SA en Espagne - lot P06 (exp. 05/2003), dont la formule est identique à celle de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC couplée à une détection par UV. 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 obtenus établissent la bioéquivalence entre la spécialité proposée et le comparateur utilisé, dont la formule est identique à celle de la référence française

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ITRACONAZOLE WINTHROP 100 mg, gélule est générique de SPORANOX 100 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.