



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

Rapport public d'évaluation

SUBSTIREINE 50 mg, gélule

DIACEREINE

Titulaire d'AMM : SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT

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>Diacéréine</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule</i>
Dosage (s)	<i>50 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 04 septembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT pour la spécialité SUBSTIREINE 50 mg, gélule.

SUBSTIREINE 50 mg, gélule est indiqué dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

SUBSTIREINE 50 mg, gélule est un générique d'ART 50 mg, gélule commercialisé en France par les Laboratoires NEGMA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ART 50 mg, gélule commercialisée par les Laboratoires NEGMA en France.

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

SUBSTIREINE 50 mg se présente sous forme de gélule contenant 50 mg de diacéréine.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

SUBSTIREINE 50 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

La diacéréine est 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

SUBSTIREINE 50 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 la gélule dosée à 50 mg en présence de nourriture est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en mai-juin 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique après un petit-déjeuner continental de 50 mg (soit 1 gélule dosée à 50 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 24 volontaires sains ont été inclus dont 22 ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

DIACEREINE 50 mg, gélule, issue du lot n° G6007, dont la taille est de 500 000 unités.

Produit de référence :

ART 50 mg, gélule commercialisé par les Laboratoires NEGMA en France. Ces gélules sont issues du lot n° 987.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la diacéréine a été réalisé au moyen d'une technique HPLC-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 $[0,80 - 1,25]$.

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité SUBSTIREINE 50 mg, gélule et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SUBSTIREINE 50 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SUBSTIREINE 50 mg, gélule est générique de ART 50 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable. Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.