



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

## **Rapport public d'évaluation**

# **GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé**

*GLIMEPIRIDE*

**Titulaire d'AMM : CRISTERS**

**Date du RAPPE : 13 octobre 2010**

## 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>Glimépiride</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>3 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>CRISTERS</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 27 août 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire CRISTERS pour la spécialité GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé.*

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé est indiqué dans le traitement du diabète sucré non-insulinodépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.*

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé est un générique de AMAREL 3 mg, comprimé commercialisé en France par SANOFI AVENTIS FRANCE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est AMAREL 4 mg, comprimé commercialisée par AVENTIS PHARMA 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

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg se présente sous forme de comprimé contenant 3 mg de glimépiride.*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, povidone K25, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172).*

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

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

*Le principe actif glimépiride 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

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé 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, 4 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 dosé à 4 mg est versé à l'appui de la présente demande.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Avril 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over, 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 4 mg administrée après un petit déjeuner riche en glucides (soit un comprimé dosé à 4 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 10 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus dont 35 ont fini l'étude et ont été analysés.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*GLIMEPIRIDE 4 mg, comprimé issu du lot n° MD3307 et dont la taille est de 100 000 unités.*

**Produit de référence :**

*AMAREL 4 mg, comprimés, fabriqués par AVENTIS Pharma en France (lot n° D524).*

**Analytique :**

*La technique utilisée est une LC-MS-MS. 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 GLIMEPIRIDE CRISTERS 4 mg, comprimé et la spécialité de référence. Compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active, de la même masse, la même composition excipiendaire des dosages 3 mg et 4 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 4 mg peuvent être extrapolés au dosage 3 mg.*

**5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg, comprimé est générique de AMAREL 3 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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