



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

## **Rapport public d'évaluation**

***IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé***

***IRBESARTAN***

**Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA**

**Date du RAPPE : 01 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>irbésartan</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>300 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PLUS PHARMACIE SA</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 31 mai 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé.*

*IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le :  
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.*

*Traitement de l'atteinte rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur.*

*IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé est un générique de APROVEL 300 mg, comprimé commercialisé en France par SANOFI PHARMA BRISTOL MYERS SQUIBB SNC.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est APROVEL 300 mg, comprimé commercialisé en France par SANOFI PHARMA BRISTOL MYERS SQUIBB SNC.*

*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

*IRBESARTAN ISOMED 300 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 300 mg d'irbésartan.*

*Les excipients sont :*

#### *Noyau*

*Hydroxypropylcellulose (faiblement substituée, LH21), silice colloïdale anhydre, copovidone, polysorbate 80, croscarmellose sodique, stéaryl fumarate de sodium.*

#### *Pelliculage*

*Alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.*

*IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).*

## **2.2 Principe actif**

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

*Le principe actif irbésartan 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**

*IRBESARTAN ISOMED 300 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, 2 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*

*A l'appui de la présente demande, un essai de bioéquivalence est réalisé en prise unique à jeun.*

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

- L'essai fourni a été réalisé en Juin-Juillet 2007.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun (300 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *56 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Comprimé IRBESARTAN 300 mg, issu du lot n° V00307005D01 dont la taille est de 120 000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*Comprimé APROVEL 300 mg commercialisé par Sanofi Pharma Bristol Meyers Squibb SNC en France, issus du lot n°2137.*

**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 en prise unique à jeun entre la spécialité IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes. IRBESARTAN ISOMED 300 mg, comprimé pelliculé est générique de APROVEL 300 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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