

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

Rapport public d'évaluation

***VALSARTAN RANBAXY 40 mg,
comprimé pelliculé sécable***

VALSARTAN

**Titulaire d'AMM :
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES**

Date du RAPPE : 20 août 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>valsartan</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>40 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 30 novembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable.

VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement de :

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est TAREG 160 mg comprimé pelliculé commercialisée par NOVARTIS PHARMA 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

VALSARTAN RANBAXY 40 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 40 mg de valsartan.

Les excipients sont :

Noyau : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, talc.

Pelliculage : OPADRY Jaune 03G52390 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 4000, talc, oxyde de fer jaune (E172)).

VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes formées à froid (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif valsartan 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

VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E172).

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 :

conditionnement moulé à froid (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium) : 3 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 :

Un essai de bioéquivalence réalisé à jeun est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en juillet 2007.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : croisé, randomisé à 2 périodes.*

- Dose unique à jeun (1 comprimé dosé à 160 mg).
- Une période de wash-out 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 40 volontaires sains ont été inclus dont 38 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Valsartan 160 mg, comprimés pelliculés, issus du lot n°1772937 dont la taille est de 110 000 comprimés.

Produit de référence :

TAREG 160 mg comprimé pelliculé, commercialisé par NOVARTIS PHARMA en France (lot n°S0056).

Analytique :

Le dosage plasmatique du valsartan a été réalisé au moyen d'une technique LC-MS-MS 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-∞} (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 VALSARTAN RANBAXY 160 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 160 mg et 40 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 160 mg peuvent être extrapolés au dosage 40 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VALSARTAN RANBAXY 40 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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