

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

Rapport public d'évaluation

***IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg,
comprimé pelliculé***

IRBESARTAN

Titulaire d'AMM : ACTAVIS GROUP PTC ehf

| |
|---|
| Date du RAPPE : 16 décembre 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>irbésartan</i> |
| Forme pharmaceutique | <i>comprimé pelliculé</i> |
| Dosage (s) | <i>300 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>ACTAVIS GROUP PTC ehf</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 06 avril 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ACTAVIS GROUP PTC ehf pour la spécialité IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg, comprimé pelliculé.

IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 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 ACTAVIS FRANCE 300 mg, comprimé pelliculé est un générique de APROVEL 300 mg, comprimé pelliculé 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 pelliculé commercialisé par SANOFI PHARMA BRISTOL MYERS SQUIBB SNC 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

IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 300 mg d'irbésartan.

Les excipients sont :

Noyau du comprimé :

Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, hypromellose, mannitol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

OPADRY BLANC Y 5 7068 (hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E 171)).

IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) ou en flacon (HDPE) muni d'un bouchon (LDPE) avec un dessicant.

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 ACTAVIS FRANCE 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 300 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en 2007.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun de 300 mg (soit 1 comprimé dosé à 300 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 11 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *30 volontaires sains ont été inclus, dont 28 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

IRBESARTAN 300 mg, comprimé pelliculé. Ces comprimés sont issus du lot n° D30764, dont la taille est de 110 000 unités.

Produit de référence :

APROVEL 300 mg, comprimé pelliculé commercialisé par SANOFI PHARMA BMS en France. Ces comprimés sont issus du lot n° 0162.

Analytique :

Le dosage plasmatique de l'irbesartan a été réalisé au moyen d'une technique LC-MS-MS. Cette méthode 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 IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

IRBESARTAN ACTAVIS FRANCE 300 mg, comprimé pelliculé est générique de APROVEL 300 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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