

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

Rapport public d'évaluation

***LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg,
comprimé pelliculé sécable***

LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : MYLAN SAS

Date du RAPPE : 21 juillet 2011

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>lercanidipine (chlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN SAS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 28 février 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN SAS pour la spécialité LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de ZANIDIP 10 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par BOUCHARA RECORDATI.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZANIDIP 20 mg, comprimé pelliculé commercialisé par RECORDATI PHARMACEUTICALS au Royaume-Uni de formule identique à la référence française.

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

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 10 mg de lercanidipine (chlorhydrate de).

Les excipients sont :

Comprimé nu:

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage:

OPADRY 03F82659 jaune: hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172).

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ou en flacon (PEHD).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif lercanidipine (chlorhydrate de) est peu soluble 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

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 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), l'oxyde de fer noir (E172) et l'oxyde de fer rouge (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, 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en avril-mai 2009.*
- *Le schéma expérimental suivi est : cross-over, randomisée, 4 périodes, 2 séquences.*
- *Dose unique à jeun (un comprimé dosé à 20 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures.*
- *Une période de wash-out de 7 jours est prévue entre chaque période de traitement.*
- *42 volontaires sains ont été inclus, dont 37 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés pelliculés sécables LERCANIDIPINE 20 mg issus du lot n° 1012833, dont la taille est de 130 000 comprimés.

Produit de référence :

ZANIDIP 20 mg, comprimé pelliculé commercialisé par RECORDATI PHARMACEUTICALS au Royaume-Uni dont la composition est identique à celle de la référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° M08A19.

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 LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 20 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 20 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 20 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de ZANIDIP 10 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.