



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

## **Rapport public d'évaluation**

***IRBESARTAN ISOMED 75 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>75 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 75 mg, comprimé pelliculé.*

*IRBESARTAN ISOMED 75 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 75 mg, comprimé pelliculé est un générique de APROVEL 75 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 75 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 75 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 75 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 75 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. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 300 mg et 75 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 300 mg peuvent être extrapolés au dosage 75 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de IRBESARTAN ISOMED 75 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes. IRBESARTAN ISOMED 75 mg, comprimé pelliculé est générique de APROVEL 75 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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