

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

Rapport public d'évaluation

***METFORMINE VENIPHARM 500 mg,
comprimé pelliculé***

METFORMINE (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : VENIPHARM

Date du RAPPE : 11 mai 2009

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>METFORMINE (CHLORHYDRATE DE)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>500 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>VENIPHARM</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 juillet 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à VENIPHARM pour la spécialité METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé.

METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez l'adulte, METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.*
- Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.*

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé est un générique de GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MERCK SANTE SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. Les deux spécialités de référence utilisées dans l'étude de bioéquivalence sont GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par les Laboratoires MERCK SANTE en France et GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par les Laboratoires MERCK en Allemagne.

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

METFORMINE VENIPHARM 500 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 500 mg de metformine (chlorhydrate de).

Les excipients sont :

Noyau : hypromellose, povidone K 25, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Metformine (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Metformine (chlorhydrate de) est facilement 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

METFORMINE VENIPHARM 500 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 : 4 ans sans conditions 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec un comprimé dosé à 500 mg a été versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé en Mars-Avril 1998.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 3 bras randomisé.

Dose unique de 500 mg (soit 1 comprimé dosé à 500 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 14 heures et une période de wash-out de 8 à 14 jours entre les trois séquences de traitement.

24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

NIDFORMIN-IIP 500 mg, comprimé pelliculé (ex ANTIGLUCOMIL). Ces comprimés sont issus du lot n° 980155/00 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Référence 1 : GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par les laboratoires MERCK SANTE en France. Ces comprimés sont issus du lot n° 0046 (exp. 03/1999).

Référence 2 : GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par les laboratoires MERCK en Allemagne. Ces comprimés sont issus du lot n° 1236 (exp. 06/2000), dont la formule est identique à la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une méthode CLHP avec détection UV. Cette méthode a été correctement 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 :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre la spécialité proposée et les spécialités de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

METFORMINE VENIPHARM 500 mg, comprimé pelliculé est générique de GLUCOPHAGE 500 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.