

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

Rapport public d'évaluation

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule

BESYLATE D'AMLODIPINE

Titulaire d'AMM : LABORATOIRE ALTER

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'article Art 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>BESYLATE d'AMLODIPINE</i>
Gélule	<i>gélule</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>Laboratoire ALTER</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 26 septembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ALTER pour la spécialité AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule.

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule est indiqué dans le traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal) et pour l'Hypertension artérielle.

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule est un générique d'AMLOR 10 mg, gélule commercialisé en France par PFIZER.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est AMLOR 10 mg, gélule commercialisé par PFIZER 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

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule se présente sous forme de gélule contenant 10 mg de BESYLATE d'AMLODIPINE.

Les excipients sont : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé.

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule est conditionnée sous plaquettes thermoformées transparentes (PVC/Aluminium).

2.2 BESYLATE d'AMLODIPINE

BESYLATE d'AMLODIPINE est décrit à la Pharmacopée Européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

BESYLATE d'AMLODIPINE est légèrement soluble dans l'eau.

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du BESYLATE d'AMLODIPINE. 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

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule 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 A conserver à une température ne dépassant pas +30°C et A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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 la gélule 10 mg est fourni à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude

- *L'essai fourni a été réalisé en mai/juin 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 10 mg (soit une gélule dosée à 10 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures (20 prélèvements) et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.*

Les produits comparés

Produit test :

Amlodipine 10 mg, gélule, fabriqué, lot n° AML 10-10 dont la taille est de 100 000 unités, fabriqué en mars 2003 (expire en mars 2007).

Produit de référence :

AMLOR 10 mg, gélule, fabriqué par Pfizer, lot n° 4080 302 F (expiration juin 2009), spécialité de référence française.

Analytique

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de l'amlodipine est une LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

Paramètres pharmacocinétiques et statistiques

Les valeurs de C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ont fait l'objet d'une ANOVA à plusieurs facteurs dont l'effet traitement. Les ANOVA ont été réalisées à l'aide des valeurs transformées en logarithme et les intervalles de confiance à 90 % calculés.

Les valeurs de T_{max} ont été analysées à l'aide d'un test non paramétrique.

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

Les résultats de cet essai établissent la bioéquivalence entre les deux formulations dosées à 10 mg comparées.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

AMLODIPINE ALTER 10 mg, gélule est générique de AMLOR 10 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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