

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

Rapport public d'évaluation

RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé

RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE

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>risédronate monosodique hémipentahydraté</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 12 novembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE pour la spécialité RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé.

RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements :

- de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.*
- de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour réduire le risque de fractures de hanche.*
- de la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose.*
- du maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique au long cours (plus de 3 mois) à des doses $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone.*

RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France WARNER CHILCOTT FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ACTONEL 35 mg, comprimé commercialisée par PROCTER AND GAMBLE 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

RISEDRONATE NIALEX 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg de risédronate monosodique hémipentahydraté.

Les excipients sont :

Noyau : Amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium

Pelliculage : Opadry blanc II OY-LS-28908 (dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 4000, hypromellose).

RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif risédronate monosodique hémipentahydraté est 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

RISEDRONATE NIALEX 5 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, 5 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 juin-août 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 35mg administrée à jeun (soit un comprimé de 35 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *109 volontaires sains ont été inclus et 100 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

RISEDRONATE 35 mg comprimé. Ces comprimés sont issus du lot n° 071025 et dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

ACTONEL 35 mg, comprimé (lot n° 403774) commercialisé par PROCTER AND GAMBLE au Royaume-Uni et dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC-MS/MS. Cette technique est décrite clairement et les données de validation sont versées.

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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité RISEDRONATE NIALEX 35 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

Compte tenu que la linéarité pharmacocinétique a été démontrée et que les formules sont homothétiques, les résultats obtenus pour le 35 mg peuvent être extrapolés au 5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RISEDRONATE NIALEX 5 mg, comprimé pelliculé est générique de ACTONEL 5 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.