



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

Rapport public d'évaluation

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé

RISEDRONATE SODIQUE

Titulaire d'AMM : PHARMAKI GENERICS LTD

Date du RAPPE : 20 juin 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 sodique</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>35 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>PHARMAKI GENERICS LTD</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PHARMAKI GENERICS LTD pour la spécialité OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé.

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement :

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 l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé est un générique de ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS 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 pelliculé commercialisé par PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS en Allemagne 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**

OSTEKI 35 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 35 mg de risédronate sodique. Les excipients sont :

Noyau : Stéarate de magnésium, crospovidone, lactose monohydraté, cellulose microcristalline.

Pelliculage : Opadry orange 20C23875 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), silice colloïdale anhydre, hydroxypropyl cellulose, macrogol 400, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172)).

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) ou en flacon (PEHD).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif risédronate sodique 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

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

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 décembre et janvier 2008.*
- Le schéma expérimental suivi est une étude dose unique, cross-over simple classique.*
- Dose unique à jeun de 35 mg.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures (22 prélèvements) et une période de wash-out de 21 jours entre les séquences de traitement.*

- 150 volontaires sains ont été inclus, dont 145 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

RISEDRONATE 35 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° D31196 dont la taille est de 110 000 unités.

Produit de référence :

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé, commercialisé par Procter & Gamble Pharmaceuticals en Allemagne, dont la composition est identique à celle de la référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° 412820.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC/MS/MS.

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 [0,75 - 0,133]. L'élargissement de l'intervalle de confiance a été justifié conformément aux recommandations de la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/98.

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OSTEKI 35 mg, comprimé pelliculé est générique de ACTONEL 35 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.