

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

Rapport public d'évaluation

AMLODIPINE SPECIFAR 10 mg, gélule

AMLODIPINE

Titulaire d'AMM : SPECIFAR S.A.

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Art 10.1 de la directive européenne 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>AMLODIPINE</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SPECIFAR S.A.</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 30 mai 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire SPECIFAR pour la spécialité AMLODIPINE SPECIFAR 10 mg, gélule.

La spécialité AMLODIPINE SPECIFAR 10 mg, gélule est indiquée dans le traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal) et l'hypertension artérielle.

AMLODIPINE SPECIFAR 10 mg, gélule est un générique de AMLOR 10 mg 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 commercialisée 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 SPECIFAR 10 mg se présente sous forme de gélule contenant 10 mg d'AMLODIPINE. Les excipients sont : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon de maïs.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

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

2.2 Principe actif

AMLODIPINE est décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

AMLODIPINE est faiblement soluble dans l'eau.

Les spécifications comprennent des tests 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

AMLODIPINE SPECIFAR 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 « 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, 3 ans avec les mentions « à conserver à une température ne dépassant pas + 30°C » et « à conserver dans l'emballage 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé de mars à avril 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 10 mg administrée à jeun (soit une gélule à 10 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 216 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 22 volontaires sains ont été inclus.*

Les produits comparés :

Produit test :

Amlodipine 10 mg, gélule, lot n° AMC10P2 dont la taille est 100 000 unités.

Produit de référence :

Amlor 10 mg, gélule, Pfizer - France (lot n°5193702F, péremption 10/10).

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de l'amlodipine 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 :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre les deux formulations.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

AMLODIPINE SPECIFAR 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.