



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

Rapport public d'évaluation

CILEDRO 5 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>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>PHARMAKI GENERICS LTD</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PHARMAKI GENERICS LTD pour la spécialité CILEDRO 5 mg, comprimé pelliculé.

CILEDRO 5 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 les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose.

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 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone.

CILEDRO 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ACTONEL 5 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 5 mg, comprimé pelliculé commercialisée 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**

CILEDRO 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg de risédronate sodique.

Les excipients sont :

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

Pelliculage : Opadry jaune 20C32741 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), silice colloïdale anhydre, hydroxypropyl cellulose, macrogol 400, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172)).

CILEDRO 5 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

CILEDRO 5 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de l'oxyde de fer jaune.

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 juillet-octobre 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est une étude dose unique, type cross-over replicate en raison de la variabilité intra importante.*
- *Dose unique à jeun de 5 mg (soit 1 comprimé dosé à 5 mg absorbé avec 240ml eau).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures (20 prélèvements dont 7 jusqu'à 2 heures) et une période de wash-out de 21 jours entre les séquences de traitement.*
- *54 volontaires sains ont été inclus, dont 47 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

RISEDRONATE 5 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° D31193 dont la taille est de 110 000 unités.

Produit de référence :

ACTONEL 5 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° 410952.

Analytique :

La technique utilisée est une LC/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 [0,80 - 1,25].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité CILEDRO 5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

CILEDRO 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.