

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

Rapport public d'évaluation

***RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg,
comprimé pelliculé***

RIBAVIRINE

Titulaire d'AMM : SANOFI AVENTIS FRANCE

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>ribavirine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>400 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 14 avril 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé.

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec avec l'interféron alfa-2a. RIBAVIRINE ZENTIVA ne doit pas être utilisé en monothérapie.

L'association de RIBAVIRINE ZENTIVA à l'interféron alfa-2a est indiquée chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris chez les patients avec cirrhose compensée. RIBAVIRINE ZENTIVA, en association à l'interféron alfa-2a est indiqué chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha seul ou en association avec la ribavirine.

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est un générique de COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par ROCHE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par ROCHE

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

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 400 mg de ribavirine.

Les excipients sont :

Noyau :

Inuline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry 02F34054 marron (hypromellose, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)).

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est conditionné en flacon (PEHD).

2.2 Principe actif

Le principe actif ribavirine est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif ribavirine est facilement 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

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E172) et l'oxyde de fer rouge (E172).

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, 30 mois 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

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 200 mg est versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en février-mai 2009.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique de 200 mg administrée après un petit déjeuner riche en lipides et riche en calories (soit un comprimé de 200 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures et une période de wash-out de 42 jours entre les deux séquences de traitement.
- 40 volontaires sains ont été inclus et 35 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé pelliculé RIBAVIRINE 200 mg, issu du lot n° 080916-007/200pel/c dont la taille est de 103 000 unités.

Produit de référence :

Comprimé pelliculé COPEGUS 200 mg commercialisé par ROCHE en France (lot n° U6064B01).

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec détection par spectrométrie de masse tandem. 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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité RIBAVIRINE ZENTIVA 200 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 200 mg et 400 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 200 mg peuvent être extrapolés au dosage 400 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est générique de COPEGUS 400 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.