

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

Rapport public d'évaluation

***GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg,
comprimé sécable***

GLIBENCLAMIDE

Titulaire d'AMM : ARROW GENERIQUES

Date du RAPPE : 28 janvier 2009

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>Glibenclamide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>2,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ARROW GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 12 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ARROW GENERIQUES pour la spécialité GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable.

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable est un générique de HEMI-DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable commercialisé en France par SANOFI AVENTIS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est HEMI-DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable commercialisé en France par SANOFI AVENTIS 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

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 2,5 mg de glibenclamide.

Les excipients sont :

Silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, povidone, crospovidone, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Glibenclamide est décrite à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Glibenclamide est pratiquement insoluble 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

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable 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, 2 ans à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 2,5 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Juin 2003.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique 5 mg administrée à la suite d'un petit-déjeuner riche en graisse (soit deux comprimés à 2,5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *30 volontaires sains ont été inclus dont 29 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Glibenclamide 2,5 mg, comprimé sécable, issus du lot n° E906, dont la taille est de 500 000 unités.

Produit de référence :

Hemi-Daonil 2,5 mg, comprimé sécable, issu du lot n° A689. Commercialisé en France par SANOFI AVENTIS FRANCE.

Analytique :

Les dosages plasmatiques du glibenclamide ont été réalisés par une technique 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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg, comprimé sécable est générique de HEMI-DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.