



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

Rapport public d'évaluation

***VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg,
comprimé pelliculé***

VALSARTAN

Titulaire d'AMM : RATIOPHARM GmbH

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>valsartan</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>80 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RATIOPHARM GmbH</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 juillet 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RATIOPHARM GmbH pour la spécialité VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé.

VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements de :

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé est un générique de TAREG 80 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est TAREG 160 mg, comprimé pelliculé commercialisée par NOVARTIS PHARMA SAS 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**

VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 80 mg de valsartan.

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline silicifiée (Prosolv SMCC 90), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, Opadry II rose 85F14453 (alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge (E172)).

VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) ou en bouteille PEHD et bouchon PP, sans dessicateur.

2.2 Principe actif

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

Le principe actif valsartan 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

VALSARTANRATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé 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 avec la mention « A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ».

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 160 mg a été versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en août 2006.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : ouvert, croisé et randomisé à 2 périodes.*
- *Dose unique à jeun de 160 mg (soit un comprimé dosé à 160 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures avec une période de wash-out de 2 semaines entre les deux séquences de traitement.*
- *44 volontaires sains ont été inclus, dont 43 ayant terminé l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

VALSARTAN 160 mg, comprimé, issu du lot 2016Z-13 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Produit de référence :

TAREG 160 mg, comprimé pelliculé, commercialisé par NOVARTIS PHARMA SAS en France. Les comprimés pelliculés sont issus du lot W0017.

Analytique :

La technique utilisée est une LC/MS/MS dont la LOQ est validée à 20 ng/ml. Cette méthode est 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 VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 160 mg et 80 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 160 mg peuvent être extrapolés au dosage 80 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg, comprimé pelliculé est générique de TAREG 80 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.