

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

Rapport public d'évaluation

***PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg,
comprimé orodispersible***

PREDNISOLONE (METASULFOBENZOATE SODIQUE DE)

Titulaire d'AMM : SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT

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>prednisolone (métsulfobenzoate sodique de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé orodispersible</i>
Dosage (s)	<i>20 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 05 décembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT pour la spécialité PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible.

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans :

I -COLLAGENOSSES-CONNECTIVITES

a -poussées évolutives de maladies systémiques, notamment: lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale

II -DERMATOLOGIQUES

a -dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse

b -formes graves des angiomes du nourrisson

c -certaines formes de lichen plan

d -certaines urticaires aiguës

e -formes graves de dermatoses neutrophiliques

III - DIGESTIVES

a -poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn

b -hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose)

c -hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée

IV - ENDOCRINIENNES

a -thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère

b -certaines hypercalcémies

V -HEMATOLOGIQUES

a -purpuras thrombopéniques immunologiques sévères

b -anémies hémolytiques auto-immunes

c -en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes

d -érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales

VI - INFECTIEUSES

a -péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital

b -pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère

VII - NEOPLASIQUES

a -traitement anti-émétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques

b-poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie)

VIII - NEPHROLOGIQUES

a -syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales

b -syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives

c -stade III et IV de la néphropathie lupique

d -sarcoïdose granulomateuse intrarénale

e -vascularites avec atteinte rénale

f -glomérulonéphrites extra-capillaires primitives

IX - NEUROLOGIQUES

a -myasthénie

b -œdème cérébral de cause tumorale

c -polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire

d -spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut

e -sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse

X - OPHTALMOLOGIQUES

a -uvéïte antérieure et postérieure sévère

b -exophtalmies œdémateuses

c -certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée)

XI - ORL

a -certaines otites séreuses

b -polypose nasosinusienne

c -certaines sinusites aiguës ou chroniques

d -rhinites allergiques saisonnières en cure courte

e -laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant

XII - RESPIRATOIRES

a -asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses

b -exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave

c -bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif

d -sarcoïdose évolutive

e -fibroses pulmonaires interstitielles diffuses

XIII - RHUMATOLOGIQUES

a -polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites

b -pseudo polyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton

c -rhumatisme articulaire aigu

d -névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles

XIV-TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES

a -prophylaxie ou traitement du rejet de greffe

b -prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible est un générique de SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible 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 SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible 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

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 20 mg de prednisolone (métaulfobenzoate sodique de).

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, aspartam (source de phénylalanine), silice hydrophobe colloïdale, arôme orange-pamplemousse.*

** Composition de l'arôme orange-pamplemousse : maltodextrine (source de glucose), gomme arabique, sorbitol, anhydride sulfureux (E220), butylhydroxyanisole (E320), butylhydroxytoluène (E321), limonène, alpha-pinène, sabinène, myrcène, décanal et linalol.*

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium-Polyamide/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif prednisolone (métsulfobenzoate sodique de) est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif prednisolone (métsulfobenzoate sodique de) est peu 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

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible 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, 3 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 20 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun de 20 mg (soit 1 comprimé dosé à 20 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 16 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *32 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible. Ces comprimés sont issus du lot n° 5002, dont la taille est de 350 000 unités.

Produit de référence :

SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible commercialisé par les Laboratoires AVENTIS en France. Ces comprimés sont issus du lot n° 149.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la prednisolone et de son métabolite prednisonone a été réalisé au moyen d'une technique CLHP avec détection MS-MS (API 3000). 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-∞} (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 PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PREDNISOLONE SUBSTIPHARM 20 mg, comprimé orodispersible est générique de SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable. Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.