



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

## **Rapport public d'évaluation**

***ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable***

***VALSARTAN***

**Titulaire d'AMM : NUCLEUS ehf**

<b>Date du RAPPE : 06 septembre 2010</b>
--

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>valsartan</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>160 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>NUCLEUS ehf</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 30 novembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à NUCLEUS ehf pour la spécialité ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable.*

*ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement 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.*

*ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de TAREG 160 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 DIOVAN 80 mg, comprimé pelliculé commercialisée par NOVARTIS PHARMA GmbH 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

*ZARTAL 160 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 160 mg de valsartan.*

*Les excipients sont :*

*Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K29-K32, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : OPADRY II 85G32408 Jaune (alcool polyvinilique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, lécithine (E322), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)).*

ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné : sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) ou en flacon (PE).

## 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

ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la lécithine (E322), l'oxyde de fer rouge (E172) et l'oxyde de fer jaune (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 :

plaquettes thermoformées : 3 ans avec la mention « à conserver à une température ne dépassant pas 30°C »

en flacon : 4 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 80 mg est versé à l'appui de cette demande.

#### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 80 mg (soit 1 comprimé dosé à 80 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *74 volontaires sains ont été inclus, dont 70 ont fini l'étude et ont été analysés. Les sorties d'étude sont documentées.*

#### Les produits comparés :

##### Produit test :

*VALSARTAN 80 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° S02055, dont la taille est de 100 000 unités.*

##### Produit de référence :

*DIOVAN 80 mg, comprimé pelliculé commercialisé par NOVARTIS PHARMA GmbH en Allemagne, dont la formule est identique à la spécialité de référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° S0013.*

##### Analytique :

*Le dosage plasmatique du valsartan a été réalisé au moyen d'une technique LC-MS-MS. La méthode n'est pas décrite.*

##### Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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 ZARTAL 80 mg, comprimé pelliculé sécable et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 80 mg et 160 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 80 mg peuvent être extrapolés au dosage 160 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*ZARTAL 160 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de TAREG 160 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.*