



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

Rapport public d'évaluation

VALSARTAN EG 80 mg, comprimé pelliculé

VALSARTAN

Titulaire d'AMM : EG LABO - Laboratoires EuroGénériques

Date du RAPPE : 06 septembre 2010

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 sécable</i>
Dosage (s)	<i>80 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>EG LABO - Laboratoires EuroGénériques</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 14 mai 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à EG LABO - Laboratoires EuroGénériques pour la spécialité VALSARTAN EG 80 mg, comprimé pelliculé.

VALSARTAN EG 80 mg, comprimé pelliculé est indiqué les traitements :

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 EG 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 DIOVAN 160 mg, comprimé pelliculé commercialisée par NOVARTIS 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

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

Les excipients sont :

Cellactose (mélange de lactose monohydraté et de cellulose en poudre), hypromellose, croscarmellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry rose (hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172).

VALSARTAN EG 80 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

VALSARTAN EG 80 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer rouge (E 172).

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

Au plan biopharmaceutique

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 160 mg est versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en juillet-novembre 2007.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique de 160 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 160 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 87 volontaires sains ont été inclus et 84 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés pelliculés VALSARTAN 160 mg, issus du lot n° 1037 TF 310/4 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés pelliculés DIOVAN 160 mg commercialisés par NOVARTIS en ALLEMAGNE (lot n° W0017) et dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une 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-∞} (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 EG 160 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. 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 EG 80 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VALSARTAN EG 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.