



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

## **Rapport public d'évaluation**

***CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé***

***RISEDRONATE SODIQUE***

**Titulaire d'AMM : PHARMAKI GENERICS LTD**

**Date du RAPPE : 20 juin 2011**

**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>risédronate sodique</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>35 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PHARMAKI GENERICS LTD</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

**1. INTRODUCTION**

*Le 09 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PHARMAKI GENERICS LTD pour la spécialité CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé.*

*CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement :*

*De l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.*

*De l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.*

*De l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.*

*CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé est un générique de ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé commercialisé par PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS 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**

*CILEDRO 35 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 35 mg de risédronate sodique.*

*Les excipients sont :*

*Noyau : Stéarate de magnésium, crospovidone, lactose monohydraté, cellulose microcristalline.*

*Pelliculage : Opadry orange 20C23875 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), silice colloïdale anhydre, hydroxypropyl cellulose, macrogol 400, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172)).*

*CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) ou en flacon (PEHD).*

## **2.2 Principe actif**

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

*Le principe actif risédronate sodique est 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**

*CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.*

*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 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 :*

*Bref descriptif de l'étude fournie :*

- L'essai fourni a été réalisé en décembre et janvier 2008.*
- Le schéma expérimental suivi est une étude dose unique, cross-over simple classique.*
- Dose unique à jeun de 35 mg.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures (22 prélèvements) et une période de wash-out de 21 jours entre les séquences de traitement.*

- 150 volontaires sains ont été inclus, dont 145 ont fini l'étude et ont été analysés.

#### Les produits comparés :

##### Produit test :

*RISEDRONATE 35 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° D31196 dont la taille est de 110 000 unités.*

##### Produit de référence :

*ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé, commercialisé par Procter & Gamble Pharmaceuticals en Allemagne, dont la composition est identique à celle de la référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° 412820.*

#### Analytique :

*La technique utilisée est une HPLC/MS/MS.*

#### 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 [0,75 – 0,133]. L'élargissement de l'intervalle de confiance a été justifié conformément aux recommandations de la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/98.*

#### Conclusion :

*La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*CILEDRO 35 mg, comprimé pelliculé est générique de ACTONEL 35 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.*