

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

Rapport public d'évaluation

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable

SOTALOL (CHLORHYDRATE DE)

**Titulaire d'AMM :
LABORATOIRES RPG – RANBAXY PHARMACIE
GENERIQUES**

Date du RAPPE : 05 décembre 2008

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>SOTALOL (CHLORHYDRATE DE)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>160 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>LABORATOIRES RPG – RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 07 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché aux LABORATOIRES RPG – RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable.

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de prévention des récidives des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ;*
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ;*
- tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.*

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable est un générique de SOTALEX 160 mg, comprimé sécable commercialisé en France par BRISTOL MYERS SQUIBB.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est SOTACOR 160 mg, comprimé, commercialisé par BRISTOL MYERS SQUIBB au Royaume-Uni de formule identique à la spécialité de 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

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 160 mg de sotalol (chlorhydrate de).

Les excipients sont : amidon de maïs, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A).

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable est conditionné dans des plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Alu).

2.2 Principe actif

Le sotalol (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le sotalol (chlorhydrate de) est facilement 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

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable 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.

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 bio-équivalence réalisé avec le comprimé 160 mg a été versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Mai 2003.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique à jeun de 160 mg (soit un comprimé dosé à 160 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 26 volontaires sains ont été inclus, dont 23 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés Sotalol dosés à 160 mg

Ces comprimés sont issus du lot n° 1152765, de taille 200 000 comprimés.

Produit de référence :

SOTACOR 160 mg, comprimé, commercialisé par BMS au Royaume-Uni (lot n° 0009) de formule identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC-UV. 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 $AUC_{0-\infty}$ (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].

Conclusions :

L'essai fourni établit la bio-équivalence entre le comprimé 160 mg proposé et le produit de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SOTALOL BIOGALENIQUE 160 mg, comprimé sécable est générique de SOTALEX 160 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.