



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

Rapport public d'évaluation

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé

GLIMEPIRIDE

Titulaire d'AMM : CRISTERS

Date du RAPPE : 13 octobre 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>Glimépiride</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>2 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>CRISTERS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 27 août 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire CRISTERS pour la spécialité GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé.

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé est indiqué dans le traitement du diabète sucré non-insulinodépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé est un générique de AMAREL 2 mg, comprimé 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 AMAREL 4 mg, comprimé commercialisée par AVENTIS PHARMA 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

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg se présente sous forme de comprimé contenant 2 mg de glimépiride.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, povidone K25, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif glimépiride 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

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé 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, 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 4 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Avril 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over, 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 4 mg administrée après un petit déjeuner riche en glucides (soit un comprimé dosé à 4 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 10 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus dont 35 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

GLIMEPIRIDE 4 mg, comprimé issu du lot n° MD3307 et dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

AMAREL 4 mg, comprimés, fabriqués par AVENTIS Pharma en France (lot n° D524).

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 $AUC_{0-\infty}$ (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].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité GLIMEPIRIDE CRISTERS 4 mg, comprimé et la spécialité de référence. Compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active et de l'homothétie des formules des dosages 2 mg et 1 mg, et du fait que les dosages 2 mg, 3 mg et 4 mg ont la même masse, la même composition excipientaire et un pourcentage de principe actif inférieur à 5 %, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 4 mg peuvent être extrapolés au dosage 2 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé est générique de AMAREL 2 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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