

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

Rapport public d'évaluation

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

VALSARTAN + HYDROCHLOROTHIAZIDE

Titulaire d'AMM : NUCLEUS ehf

Date du RAPPE : 12 juillet 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 + HYDROCHLOROTHIAZIDE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>80 mg/12,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>NUCLEUS ehf</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 25 novembre 2009 l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à NUCLEUS ehf pour la spécialité COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé.

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

COLAVARCO, en association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est un générique de COTAREG 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par le Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est CODIOVAN Forte 160/25 mg comprimé commercialisée par NOVARTIS Pharma 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

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 80 mg de valsartan + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, povidone K29-K32, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

*Pelliculage: Opadry II 85G34642 rose**

**Composition de l'Opadry II 85G34642 rose: alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, lécithine (E322), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).*

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées ou en flacon.

2.2 Principe actif

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

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 hydrochlorothiazide est très peu soluble dans l'eau.
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

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé 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), l'oxyde de fer jaune (E172) et l'oxyde de fer noir (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 30 mois, à conserver à une température inférieure à 30°C pour les plaquettes thermoformées et 3 ans sans précautions particulières de conservation en flacon.

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 160 mg/25 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude :

- L'essai fourni a été réalisé en Janvier 2006.
- Le plan expérimental suivi est : croisé.
- Dose unique de 160/25 mg (soit un comprimé de 160/25 mg) administrée à jeun.
- Monitoring des prélèvements plasmatiques, au nombre de 20 sur 48 heures, sont réalisés après l'administration du médicament. Une période de wash-out de 14 jours est prévue entre les deux séquences de traitement.
- 76 volontaires sains participent à l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (HCTZ) comprimé à 160/25 mg, issu du lot n°S02050 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

CODIOVAN Forte 160/25 mg comprimé commercialisé en Allemagne par NOVARTIS Pharma (lot W0006). La référence est identique à la référence française.

Analytique :

Les dosages de Valsartan et de l'hydrochlorothiazide ont été réalisés par LC-MS/MS. Ils ont été correctement réalisés.

L'interprétation pharmacocinétique et l'interprétation statistique ont été correctement réalisées. En fonction des molécules analysées et des paramètres étudiés, un effet période ou un effet séquence ont été observés. Leur signification a été bien discutée et les résultats peuvent être pris en considération.

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 COLAVARCO 160 mg/25 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/25 mg et 80 mg/12,5 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/25 mg peuvent être extrapolés au dosage 80 mg/12,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

COLAVARCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est générique de COTAREG 80 mg/12,5 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.

