

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

Rapport public d'évaluation

LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable

LISINOPRIL DIHYDRATE

Titulaire d'AMM : EG LABO Laboratoires EuroGénériques

Date du RAPPE : 17 février 2009
--

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>Lisinopril dihydraté</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>EG LABO Laboratoires EuroGénériques</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à EG LABO Laboratoires EuroGénériques pour la spécialité LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable.

LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de :

- Hypertension artérielle : traitement de l'hypertension artérielle.*
- Insuffisance cardiaque : traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.*
- Infarctus du myocarde en phase aiguë : traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dès les 24 premières heures.*
- Complications rénales du diabète : traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante.*

LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable est un générique de PRINIVIL 5 mg, comprimé commercialisé en France par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ACERBON 20 mg commercialisé par ZENECA GmbH 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

LISINOPRIL EG LABO 5 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 5 mg de lisinopril dihydraté.

Les excipients sont : mannitol, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (Alu/PVC), boîte de 28.

2.2 Principe actif

Lisinopril dihydraté est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Lisinopril dihydraté 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 reconrôle.

2.3 Produit fini

LISINOPRIL EG LABO 5 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 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

Descriptif :

Une étude a été réalisée selon un protocole croisé, randomisé avec administration unique à jeûn chez 24 volontaires sains.

Une période de wash-out de 28 jours a été observée.

Elle compare :

Test :

LISINOPRIL EG LABO 20 mg (lot n° 3/97, taille : 100 000 comprimés).

Référence :

ACERBON 20 mg, comprimé des laboratoires ZENECA GmbH en Allemagne dont la composition est identique à la composition de la spécialité de référence française PRINIVIL 20 mg.

Les prélèvements sanguins ont été recueillis pendant 216 heures après l'administration.

Les dosages ont été réalisés par CLHP avec détection 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence.

Le rapport entre excipients est identique pour les deux dosages 5 et 20 mg, le pourcentage de substance active est inférieur à 5 %, la linéarité de la cinétique du lisinopril a été documentée entre les dosages 5 et 20 mg.

En conséquence, les résultats de l'étude réalisée sur le dosage 20 mg peuvent être extrapolés au 5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LISINOPRIL EG LABO 5 mg, comprimé sécable est générique de PRINIVIL 5 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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