



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

## **Rapport public d'évaluation**

***LOSARTAN ALMUS 50 mg,  
comprimé pelliculé sécable***

***LOSARTAN POTASSIQUE***

**Titulaire d'AMM : BIOGARAN**

**Date du RAPPE : 08 novembre 2010**

## 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>losartan potassique</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>50 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>BIOGARAN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 19 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à BIOGARAN pour la spécialité LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable.*

*Le 22 février 2010, l'AFSSAPS a accordé le caractère « sécable » à la spécialité LOSARTAN ALMUS 50 mg.*

*Le 20 mai 2010, l'AFSSAPS a émis un rectificatif modifiant les indications thérapeutiques de LOSARTAN ALMUS 50 mg.*

*LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans :*

- Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.*
- La réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.*

*LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable 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 COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé commercialisée par MERCK SHARP DOHME en Espagne 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

*LOSARTAN ALMUS 50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 50 mg de losartan potassique.*

*Les excipients sont : lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane (E171).*

*LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif losartan potassique est décrit la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif losartan potassique 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

*LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé 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, 30 mois, 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

*Essai réalisé avec le comprimé dosé à 100 mg de losartan.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Février-Mars 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est un cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 100 mg (soit 1 comprimé dosé à 100 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *40 volontaires sains ont été inclus dont 39 ont fini l'étude et ont été analysés.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Comprimés Losartan 100 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° TADG 402, dont la taille est de 130 000 unités.*

**Produit de référence :**

*Comprimés COZAAR 100 mg commercialisés par MSD en Espagne (Lot H1010) dont la composition est identique à la référence française.*

**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<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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 LOSARTAN ALMUS 100 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 100 mg et 50 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 100 mg peuvent être extrapolés au dosage 50 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*LOSARTAN ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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