



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

## **Rapport public d'évaluation**

***LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé***

***LOSARTAN POTASSIQUE***

**Titulaire d'AMM : BIOGARAN**

**Date du RAPPE : 28 janvier 2009**

## 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</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>100 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>BIOGARAN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 27 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à BIOGARAN pour la spécialité LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé.*

*LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les :*

- . Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.*
- . Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : chez le diabétique de type 2, hypertendu, présentant une insuffisance rénale avec protéinurie > 0,50 g/j, le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale, en association avec d'autres traitement antihypertenseurs.*
- . Réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association à un diurétique thiazidique). Cette indication repose sur les résultats de l'Etude LIFE.*

*LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé est un générique de COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé 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 commercialisé par MSD en Espagne dont la composition est 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 BIOGARAN 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 100 mg de losartan potassique.*

*Les excipients sont : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane.*

*LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquette thermoformée.*

## 2.2 Principe actif

*Losartan potassique est décrit à la Pharmacopée américaine et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*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 BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé 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

*A l'appui de cette demande, une étude de bioéquivalence réalisée avec le comprimé dosé à 100 mg de Losartan a été versée.*

### 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 Biogaran 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, issus du lot n°H1010, MSD - Espagne 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  $AUC_{0-t}$  (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 LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*LOSARTAN BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé est générique de COZAAR 100 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.*