



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

Rapport public d'évaluation

LOSARTAN BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé

LOSARTAN POTASSIQUE

Titulaire d'AMM : BIOGARAN

Date du RAPPE : 28 janvier 2009

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Demande hybride Article 10.3 de la directive 2001/83/CE modifiée</i>
Principe(s) actif(s)	<i>Losartan potassique</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>BIOGARAN</i>
Type de procédure	<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 25 mg, comprimé pelliculé.

LOSARTAN BIOGARAN 25 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 25 mg, comprimé pelliculé est positionnée en demande hybride (Changement du dosage) selon l'article 10(3) de la directive 2001/83/CEE modifiée par la Directive 2004/27/CE, à la spécialité COZAAR 50 mg, comprimé enrobé sécable mise sur le marché par les laboratoires 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 25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 25 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 25 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 25 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 précaution particulière de conservation.

3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Etant donné que ce produit est une demande hybride (changement du dosage), qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet et qu'il correspond au demi-comprimé de cette spécialité de référence 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 :

Les résultats obtenus établissent la bio-équivalence entre le générique dosé à 100 mg et le comparateur utilisé. Ces conclusions peuvent être étendues au dosage 25 mg dont la formule est homothétique à celle dosée à 100 mg et testée en bio-équivalence. Par ailleurs la cinétique du Losartan est linéaire pour cette gamme de dosages.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LOSARTAN BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

La spécialité LOSARTAN BIOGARAN 50 mg, comprimé pelliculé associée à la spécialité LOSARTAN BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé est générique de COZAAR 50 mg comprimé enrobé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.