

Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques

Rapport public d'évaluation

***BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE
ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé***

*FUMARATE DE BISOPROLOL +
HYDROCHLOROTHIAZIDE*

Titulaire d'AMM : ARROW GENERIQUES

Date du RAPPE : 20 août 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>fumarate de bisoprolol + hydrochlorothiazide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>2,5 mg/6,25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ARROW GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 08 mars 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ARROW GENERIQUES pour la spécialité BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est un générique de LODOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MERCK SANTE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence LODOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimé commercialisé par MERCK SANTE SAS en France.

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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 2,5 mg de fumarate de bisoprolol et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide.

Les excipients sont :

Noyau :

Lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, sillice colloïdale anhydre, talc, crospovidone.

Pelliculage :

Opadry jaune (oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune de quinoléine, polysorbate 80, hypromellose, polyéthylène glycol).

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Bisoprol (fumarate de) n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

*Bisoprol (fumarate de) est très soluble dans l'eau.
L'hydrochlorothiazide est très peu soluble dans l'eau.*

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité des principes actifs. 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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune et la laque aluminique de jaune de quinoléine.

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, 18 mois à conserver à température ne dépassant pas 25°C.

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 :

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en 2008.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique à jeun de l'association 2,5 mg/6,25 mg (soit un comprimé à 2,5 mg/6,25 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures (soit 19 prélèvements) et une période de wash-out d'une semaine entre les deux séquences de traitement.
- 24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Bisoprolol 2,5 mg/Hydrochlorothiazide 6,25 mg comprimé. Ces comprimés sont issus du lot n° 31296 dont la taille est de 600 000 comprimés.

Produit de référence :

LODOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimé (lot n° 55289AA) commercialisé par MERCK SANTE SAS en France.

Analytique :

Le dosage plasmatique du bisoprolol et de l'hydrochlorothiazide a été réalisé par CLHP avec détection MS-MS, technique correctement 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-∞} (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 BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est générique de LODOZ 2,5 mg/6,25 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.