

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

## **Rapport public d'évaluation**

***BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE  
QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé***

*BISOPROLOL (FUMARATE ACIDE  
DE)/HYDROCHLOROTHIAZIDE*

**Titulaire d'AMM : QUALIMED**

**Date du RAPPE : 27 août 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>BISOPROLOL (FUMARATE ACIDE DE)/HYDROCHLOROTHIAZIDE</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg/6,25 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>QUALIMED</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 17 février 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à QUALIMED pour la spécialité BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.*

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée.*

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est un générique de LODOZ 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MERCK SANTE SAS.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans cette étude de bioéquivalence est LODOZ 10 mg/6,25 mg, comprimé commercialisée par MERCK LIPHA SANTE 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 QUALIMED 10 mg/6,25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg de bisoprol (fumarate acide de) et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide.*

*Les excipients sont :*

*Amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, hydrogénophosphate de calcium anhydre, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage du comprimé :*

*Hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).*

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (aluminium/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 acide de) n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Bisoprol (fumarate acide 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 QUALIMED 10 mg/6,25 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 : 18 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine.*

## 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

##### ***ETUDE Bisoprolol/hydrochlorothiazide 10 mg/6,25 mg***

###### **Bref descriptif de l'étude fournie :**

- *L'essai fourni a été réalisé en février-mars 2007*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique administrée à jeun (10 mg/6,25 mg).*
- *une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*

###### **Les produits comparés :**

###### **Produit test :**

*Bisoprolol 10 mg/HCTZ 6,25 mg comprimés, issus du lot n° K-34235 et dont la taille est de 150 000 unités.*

###### **Produit de référence :**

*LODOZ 10 mg/6,25 mg comprimés (lot n°3987202) commercialisé par Merck Lipha Santé en France.*

###### **Analytique :**

*La technique utilisée est une LC-MS-MS. Cette technique est décrite clairement et les données de validation sont versées.*

###### **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 BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

#### 5. CONCLUSION

*La qualité pharmaceutique de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE QUALIMED 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est générique de LODOZ 10 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.*