



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

Rapport public d'évaluation

LOSARTAN BIOGALENIQUE 100 mg, comprimé pelliculé

LOSARTAN POTASSIQUE

**Titulaire d'AMM :
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES**

Date du RAPPE : 07 janvier 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>Losartan potassique</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>100 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 25 mars 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité LOSARTAN BIOGALENIQUE 100 mg, comprimé pelliculé.

LOSARTAN BIOGALENIQUE 100 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans :

- 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 traitements 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'étude LIFE (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).*

LOSARTAN BIOGALENIQUE 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 50 mg, comprimé enrobé sécable commercialisé en France par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET.

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 BIOGALENIQUE 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 100 mg de losartan potassique.

Les excipients sont :

Noyau : lactose anhydre, amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc.

Pelliculage : OPADRY blanc 20H 58983 (hypromellose, dioxyde de titane, propylène glycol, hydroxypropylcellulose, talc).

LOSARTAN BIOGALENIQUE 100 mg, comprimé pelliculé est conditionné :
. sous plaquettes formées à froid (Polyamide/PVC/Aluminium) ;
. sous film thermosoudé (Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif losartan potassique est décrit à 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 BIOGALENIQUE 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, 2 ans 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

Une étude de bioéquivalence réalisée avec le comprimé dosé à 50 mg est versée à l'appui de la demande.

Descriptif de l'étude :

Etude réalisée chez 60 sujets.

Onze sujets sont sortis de l'étude et ont été documentés.

Schéma : administration croisée randomisée, répliquée d'une dose unique de 1 comprimé à 50 mg.

Administration à jeun et repas à H4.

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36h. Wash-out de 7 jours.

Les conditions de réalisation de la partie clinique ont suivi les BPC.

Le protocole prévoyait 120 sujets évaluable, 60 sujets en replicate, pour un CV intra de 39,68% de la C_{max} et des IC₉₀ de 75-133 et un ratio de 87,06%.

Les produits comparés :

Test : LOSARTAN 50 mg, comprimé issu du lot n°1400879 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Référence : COZAAR 50 mg, comprimé, commercialisé par MSD France, lot n° 241417, péremption 03/2007.

Partie analytique :

La méthode utilisée était une LC-MS-MS appliquée aux dosages du losartan, de son métabolite et de l'hydrochlorothiazide.

La 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-∞} (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 BIOGALENIQUE 50 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence française.

Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 50 mg et 100 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 50 mg peuvent être extrapolés au dosage 100 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LOSARTAN BIOGALENIQUE 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.