



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

Rapport public d'évaluation

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable

FOSINOPRIL SODIQUE

Titulaire d'AMM : BIOGARAN

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>Fosinopril sodique</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>BIOGARAN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 24 juillet 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à BIOGARAN pour la spécialité FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable.

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de :

- . Hypertension artérielle.*
- . Insuffisance cardiaque congestive.*

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable est un générique de FOZITEC 10 mg, comprimé sécable commercialisé en France par MERCK LIPHA SANTE SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est FOSINORM 10 mg, comprimé commercialisée par BRISTOL MYERS SQUIBB en ALLEMAGNE de formule 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

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 10 mg de fosinopril sodique.

Les excipients sont : lactose monohydraté, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dibéhénate de glycérol.

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium) ou en flacon (PP) avec bouchon (PEBD).

2.2 Principe actif

Le principe actif fosinopril sodique n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif fosinopril sodique 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

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable 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 à une température ne dépassant pas 30°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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en 2002.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 10 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 10 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 33 volontaires sains ont été inclus et 32 sujets ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

FOSINOPRIL 10 mg, comprimé, issu du lot n° 63745 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

FOSINORM 10 mg, comprimé commercialisé par BRISTOL MYERS SQUIBB en ALLEMAGNE (lot n° 2B53936) et dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec détection 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 FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable est générique de FOZITEC 10 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.