

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

Rapport public d'évaluation

***BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE
MYLAN 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé***

*BISOPROLOL (FUMARATE ACIDE
DE)/HYDROCHLOROTHIAZIDE*

Titulaire d'AMM : MYLAN SAS

Date du RAPPE : 27 août 2009

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>BISOPROLOL (FUMARATE ACIDE DE)/HYDROCHLOROTHIAZIDE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>5 mg/6,25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN SAS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 17 février 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN SAS pour la spécialité BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.

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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est un générique de LODOZ 5 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 MYLAN 5 mg/6,25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 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 MYLAN 5 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 MYLAN 5 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_{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 MYLAN 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

Les compositions en excipients des dosages 5 mg/6,25 mg et 10 mg/6,25 mg ne sont pas homothétiques.

Toutefois le dosage 5 mg/6,25 mg ayant la même formule excipiendaire que le 10 mg/6,25 mg (à l'exception de la quantité en hydrogénophosphate de calcium anhydre qui compense la différence de principe actif) et un pourcentage en principe actif < 5%, il n'est pas nécessaire de reconduire un essai de bioéquivalence pour ce dosage.

Ainsi, les résultats obtenus sur le dosage 10 mg/6,25 mg peuvent être extrapolés au dosage 5 mg/6,25 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

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