

Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques

## Rapport public d'évaluation

***BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE  
ARROW 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 :

<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>fumarate de bisoprolol + hydrochlorothiazide</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>5 mg/6,25 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ARROW GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.*

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

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 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.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence LODOZ 10 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 5 mg/6,25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 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 rose (oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, polysorbate 80, hypromellose, polyéthylène glycol).*

*BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 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 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 rouge.*

*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 10 mg/6,25 mg (soit un comprimé à 10 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 10 mg/Hydrochlorothiazide 6,25 mg comprimé. Ces comprimés sont issus du lot n° E081 dont la taille est de 400 000 comprimés.

**Produit de référence :**

LODOZ 10 mg/6,25 mg, comprimé (lot n° 56361A) 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<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 ARROW 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de pseudohomothétie des formules des dosages 10 mg/6,25 mg et 5 mg/6,25 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 10 mg/6,25 mg peuvent être extrapolés au dosage 5 mg/6,25 mg.

## **5. CONCLUSION**

La qualité pharmaceutique de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 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 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.