

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

Rapport public d'évaluation

***LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN
50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé***

LOSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE

Titulaire d'AMM : MYLAN S.A.S

Date du RAPPE : 07 décembre 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>Losartan + hydrochlorothiazide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>50 mg / 12,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN S.A.S</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 05 juin 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN S.A.S pour la spécialité LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé.

LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est un générique de HYZAAR 50 mg/12,5 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 FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé commercialisé par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET en Espagne, dont la formule est identique à la spécialité de 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

LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 50 mg de losartan + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les excipients sont :

Noyau : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hydroxypropylcellulose, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).

2.2 Principe actif

Le principe actif hydrochlorothiazide est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif losartan est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le losartan est facilement soluble dans l'eau.

L'hydrochlorothiazide est très peu 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/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 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 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 100 mg/25 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en mai 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 100 mg/25 mg (soit 1 comprimé dosé à 100 mg/25 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *48 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

LOSARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE 100 mg/25 mg, comprimé, issus du lot n° LOHZR0501, dont la taille est de 120 000 unités.

Produit de référence :

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé commercialisé par Merck Sharp & Dohme Chibret en Espagne, dont la formule est identique à la spécialité de référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° 0744890.

Analytique :

Les dosages plasmatiques du Losartan et du carboxy-losartan ont été réalisés au moyen d'une technique LC-MS-MS. Le dosage plasmatique de l'hydrochlorothiazide a été effectué par une technique LC-MS-MS distincte. Ces techniques sont clairement décrites et validées.

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/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 100 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 100 mg/25 mg - 50 mg/12,5 mg, et la linéarité de la cinétique des substances actives dans cet intervalle de doses, les résultats peuvent être extrapolés au dosage 50 mg/12,5 mg

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est générique de HYZAAR 50 mg/12,5 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.