

FICHE DE SYNTHÈSE

AMM

FOSINOPRIL TEVA, 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA, 20 mg, comprimé

Juillet 2006

Présentation de la demande

Le groupe *Teva Pharmaceutical Industries Limited* a déposé, par l'intermédiaire de la société *Approved Prescription Services Limited* une demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle à partir de la Grande-Bretagne, pays de référence (UK/H/789/01-02), pour le fosinopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg. Cette première vague de PRM concernait les pays suivants : Autriche, Danemark, Finlande, France, Italie, Lituanie, Norvège, Pologne, Slovaquie.

Cette demande a été déposée sous forme de demande abrégée en référence à l'Article 10.1 (a) (iii), 1^{er} paragraphe de la Directive Européenne 2001/83/EEC, comme demande initiale pour le dosage à 10 mg et dosage supplémentaire pour le dosage à 20 mg. Elle faisait suite à l'octroi d'une AMM initiale pour fosinopril sodium aux dosages de 10 mg et 20 mg au Royaume Uni, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) initialement proposé étant basé sur la dernière version du RCP approuvée pour le princeps en Grande-Bretagne.

Les indications revendiquées étaient le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Le point essentiel justifiant le Rappe et cette fiche de synthèse est la modification de la posologie initiale retenue chez certains patients par rapport à celle retenue par la France lors de l'octroi de l'AMM initiale du produit de référence. La posologie initiale retenue est celle recommandée par les recommandations internationales et les 9 pays européens impliqués dans cette procédure. Par ailleurs, le libellé des indications a été modifié sans changement du fond.

Evaluation du dossier

Dans la mesure où il n'y a pas eu pour l'instant d'arbitrage européen pour homogénéiser les RCP du fosinopril en Europe, la majeure partie des commentaires suscités par ce dossier a porté sur des différences entre le RCP proposé initialement par la firme et le pays rapporteur et le RCP français accepté en procédure nationale pour ces 2 dosages de fosinopril, il y a plusieurs années.

Evaluation clinique et pré clinique:

Le rapport d'évaluation du pays rapporteur a été diffusé en date du 3 mars 2005.

Cette demande a été initialement analysée, au premier tour, en Groupe Cardiologie N°51 du 19 mai 2005, qui avait initialement émis des objections majeures à cette demande d'AMM, pour les 2 dosages. Les principales objections initialement soulevées étaient les suivantes :

- Dans le traitement de l'hypertension artérielle, la posologie usuelle du fosinopril en France est de 10 mg par jour ; cette posologie peut être augmentée, 20 mg étant cependant la posologie maximale. Or, dans le RCP proposé, pour les patients traités pour *hypertension artérielle*, la posologie initiale était de 10 mg et les valeurs indiquées comme posologies usuelles étaient des posologies pouvant aller jusqu'à 40 mg.

Chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*, la posologie usuelle du fosinopril en France était de 10 à 20 mg contre 10 à 40 mg dans le RCP proposé.

La première objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance pour les posologies de 30 à 40 mg par jour.

- Chez les patients hypertendus traités au préalable par des diurétiques et pour lesquels les diurétiques ne sont pas arrêtés, la posologie initiale proposée était de 10 mg/jour, contre 5 mg/jour pour le fosinopril enregistré en national. Chez les patients traités dans l'indication *insuffisance cardiaque*, la posologie initiale proposée était également de 10 mg/jour au lieu de 5 mg par jour pour le fosinopril enregistré en national.

Par ailleurs, le comprimé de 10 mg n'ayant pas revendiqué de sécabilité, il n'était donc pas possible de débiter le traitement avec 5 mg par jour chez ces patients.

La seconde objection majeure concernait donc une demande de justification du bénéfice clinique et de la tolérance de la posologie de 10 mg (au lieu de 5 mg) par jour chez les patients hypertendus traités par diurétiques et chez les patients traités pour *insuffisance cardiaque*.

D'autres objections et demandes de modifications concernaient d'autres rubriques du RCP (en particulier les rubriques 4.2 Posologie, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi, 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions, 4.6 Grossesse et allaitement).

Le Groupe Cardiologie N°52 du 16 juin 2005 a analysé la réponse de la firme aux objections portées par les Etats membres au premier tour.

Les données complémentaires concernaient principalement l'utilisation de posologies supérieures à 20 mg/jour et l'initiation du traitement directement à la dose de 10 mg chez l'insuffisant cardiaque notamment.

Le profil d'hypotension après la première prise de 10 mg de fosinopril semble moins marqué qu'après une dose de 6.25 mg de captopril dans l'une des études présentées et la posologie initiale de 10 mg semblait bien tolérée dans 2 études chez l'insuffisant cardiaque.

Par ailleurs, la posologie initiale de 5 mg, proposée à l'origine par la France chez certains sujets à risque, en particulier chez l'insuffisant cardiaque, n'a pas été jugée objectivement justifiée par l'ensemble des autres pays concernés et par la firme.

Après analyse de quelques données bibliographiques communiquées par la firme, prise en compte du fait que la dose initiale de 10 mg est utilisée actuellement dans d'autres pays où le fosinopril est sur le marché, et après discussion de l'ensemble des données bibliographiques disponibles, les membres du groupe d'experts ont estimé que la posologie initiale de 10 mg par jour pour le fosinopril pouvait être acceptée, sous réserve d'ajouter des mises en gardes supplémentaires dans le RCP (pour plus de détail voir le RCP et/ou le Rappe).

Suite à cette réponse de la firme et aux modifications apportées au RCP initialement proposé, les objections portant sur les rubriques cliniques ont donc été levées.

L'analyse scientifique du dossier en groupe de travail a été consensuelle. Après discussion des réserves émises initialement, les membres du groupe Cardiologie ont globalement accepté la demande d'AMM pour ces 2 spécialités, après prise en compte de la majeure partie des demandes de modifications du RCP de ces spécialités qui avaient été formulées. Dans l'indication *Insuffisance cardiaque*, certains membres du groupe auraient souhaité ajouter dans le RCP des mises en garde lors de l'association du fosinopril (IEC) avec un sartan, ce qui n'a pas été fait, cette association n'ayant pas encore eu d'AMM lors de l'examen de ce dossier.

Le Groupe Evaluation Interne du N°170 du 09 septembre 2005 a permis la validation de la version française de la partie clinique et pré clinique du RCP final.

La Commission d'AMM N°387 du 22 septembre 2005 a émis un AVIS FAVORABLE à la demande d'AMM par Procédure de Reconnaissance Mutuelle pour FOSINOPRIL TEVA 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé pour les parties clinique et préclinique.

Evaluation pharmaceutique:

En date du 26 juillet 2005, la firme s'était engagée, suite à l'exigence du département pharmaceutique, à induire une sécabilité pour le comprimé dosé à 10 mg.

Une variation pharmaceutique doit donc ensuite être déposée pour faire valider cette sécabilité, afin que le fosinopril TEVA 10 mg puisse être considéré comme générique de la spécialité FOZITEC 10 mg.

En conclusion

Après discussion et modification de la demande initiale, les groupes de travail et la Commission d'AMM ont donné un avis favorable consensuel.

En date du 02 février 2006, une AMM ont été octroyée au laboratoire TEVA CLASSICS pour les spécialités pharmaceutique FOSINOPRIL TEVA 10 mg comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg comprimé, dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.