



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

Rapport public d'évaluation

***BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg,
comprimé sécable***

BISOPROLOL (FUMARATE DE)

Titulaire d'AMM : RATIOPHARM GmbH

Date du RAPPE : 20 juin 2011

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 de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RATIOPHARM GmbH</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 01 septembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RATIOPHARM GmbH pour la spécialité BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable.

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques.

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable est un générique CARDENSIEL 5 mg, comprimé pelliculé sécable 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 est CARDICOR 10 mg, comprimé commercialisée par MERCK au Royaume-Uni 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**

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, se présente sous forme de comprimé sécable contenant 5 mg de bisoprolol (fumarate de).

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif bisoprolol (fumarate de) est très 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

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 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, 3 ans sans précautions particulières de conservation.

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 :

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 10 mg est fourni à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé durant la période novembre-décembre 2008.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 10 mg (soit un comprimé à 10 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

BISOPROLOL 10 mg, comprimé, issu du lot n° 15234I dont la taille est de 137 500 comprimés.

Produit de référence :

CARDICOR 10 mg, comprimé commercialisé par MERCK au Royaume-Uni (lot n° 5301220) de formule identique à la spécialité de référence commercialisée en France.

Analytique :

La détection est réalisée sur un API 3000 MS/MS.

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 RATIOPHARM 10 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 10 mg et 5 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 peuvent être extrapolés au dosage 5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

BISOPROLOL RATIOPHARM 5 mg, comprimé sécable est générique de CARDENSIEL 5 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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