

INTRODUCTION

Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire TEVA CLASSICS le 02 février 2006, pour les spécialités pharmaceutiques FOSINOPRIL TEVA 10 mg, comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg, comprimé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Ces AMM ont été obtenues par Procédure Européenne de Reconnaissance Mutuelle (Procédure UK/H/789/01-02), à partir de la Grande Bretagne (Etat de référence), où cette spécialité était initialement enregistrée. Cette première vague de PRM concernait les pays suivants : Autriche, Danemark, Finlande, France, Grande-Bretagne, 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. Il s'agit de demandes d'AMM pour des produits essentiellement similaires à une spécialité enregistrée depuis plus de 10 ans en Europe.

La procédure européenne s'est terminée le 26 juillet 2005 par l'acceptation d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) (Annexe I) identique dans l'ensemble des pays concernés.

Le point essentiel justifiant ce Rappe est la modification, chez certains patients à risque, de la posologie initiale par rapport à celle retenue par la France lors de l'octroi de l'AMM du produit de référence, le libellé des indications par ailleurs ayant été modifié sans changement du fond.

4. DONNEES PHARMACEUTIQUES

En date du 26 juillet 2005, la firme s'était engagée, suite à l'exigence du département pharmaceutique, à ajouter une barre de sécabilité pour le comprimé dosé à 10 mg, pour permettre au Fosinopril TEVA 10 mg d'être considéré comme générique de la spécialité FOZITEC 10 mg. Une variation pharmaceutique doit être déposée courant 2006 pour faire valider cette sécabilité. Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

5. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques font référence aux données issues de la littérature pour le fosinopril, sans dossier préclinique supplémentaire fourni, ce qui est acceptable compte tenu du type de la demande.

6. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Les données fournies sont issues de la littérature et correspondent à celles qui ont déjà permis l'octroi d'une AMM en Procédure Nationale pour le fosinopril.

Pharmacodynamie

Le fosinopril sodique est la pro-drogue ester du fosinoprilate qui est la forme active. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à action prolongée.

L'administration de fosinopril sodique aux patients hypertendus entraîne une diminution de la pression artérielle en position couchée et debout sans augmentation significative de la fréquence cardiaque, l'effet maximal étant observé 3 à 6 heures après la prise. À la dose quotidienne usuelle, l'effet anti-hypertenseur dure 24 heures. L'obtention d'une pression artérielle optimale peut nécessiter 3 à 4 semaines de traitement. Le fosinopril sodique et les diurétiques thiazidiques ont des effets additifs.

Dans l'insuffisance cardiaque, les effets bénéfiques du fosinopril sodique sont principalement dus à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone entraînant une diminution de la pré-charge et de la post-charge.

Pharmacocinétique

L'absorption du fosinopril n'est pas modifiée par l'alimentation. L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} sont directement proportionnelles à la dose ingérée. Le fosinoprilate est fortement lié aux protéines plasmatiques et sa liaison aux composants cellulaires du sang est négligeable. Une heure après administration orale, moins de 1 % du fosinopril dans le plasma reste inchangé, 75 % sont présents sous forme de fosinoprilate actif, 5 % sous forme d'un autre métabolite actif et 15 à 20 % sous forme d'un métabolite inactif. Après administration de doses répétées, la demi-vie d'élimination du fosinoprilate est en moyenne de 11,5 heures chez les patients hypertendus (ayant une fonction rénale et hépatique normale) et de 14 heures en cas d'insuffisance cardiaque.

L'élimination du fosinopril est hépatique et rénale, ce qui limite le risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. La clairance du fosinoprilate ne varie généralement pas en fonction du degré d'insuffisance rénale, la réduction de l'élimination rénale observée en cas d'atteinte rénale étant compensée par l'augmentation de l'élimination hépato-biliaire. Le fosinoprilate n'est cependant pas dialysable. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'hydrolyse du fosinopril sodique n'est pas significativement réduite, bien que la vitesse d'hydrolyse puisse être réduite, et la clairance totale du fosinoprilate est égale à pratiquement la moitié de celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

7. DONNEES CLINIQUES

Ce dossier repose principalement sur un dossier bibliographique et sur une étude de bioéquivalence. Lors du début de la procédure, le fosinopril était déjà commercialisé dans ces indications et pour ces dosages dans plusieurs pays dont la France (10 mg, comprimé sécable et 20 mg, comprimé). Les principales données issues de la littérature fournies étant celles qui ont permis l'octroi d'une AMM en Procédure Nationale pour le fosinopril, dans les mêmes indications et pour ces mêmes dosages, elles ne sont donc pas reprises dans ce document.

Il n'y a pas eu pour l'instant d'arbitrage européen pour homogénéiser le RCP du fosinopril en Europe ; la majeure partie des commentaires suscités par ce dossier a donc porté sur des différences entre le RCP proposé initialement par la firme (en accord avec le pays

rapporteur) et le RCP français antérieurement accepté en procédure nationale pour ces 2 dosages.

Les indications initialement revendiquées dans le cadre de cette procédure ont été simplifiées sans modification du fond. Le libellé retenu suivant se rapproche de celui des IEC qui sont indiqués dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque et qui ont fait l'objet d'un arbitrage européen:

Hypertension : Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Le point essentiel justifiant le Rappe 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.

4.1 Etude de bioéquivalence

L'étude de bioéquivalence versée au dossier a comparé le FOSINOPRIL TEVA au dosage de 20mg avec le dosage correspondant de FOSIPRES (Menarini sous licence BMS, Italie). C'est une étude randomisée en dose unique, comparant 2 traitements en cross-over sur 2 périodes et qui a inclus 24 volontaires sains de sexe masculin et âgés 18 à 53 ans ; 22 volontaires ont complété les 2 périodes.

Paramètre	Produit testé (m±SD)	Produit de référence	GM* Ratio (90% CI)
Cmax (ng/ml)	304.4 ± 67.4	280.6 ± 80.5	111.24 (100.2 to 123.4)
AUC 0-t (ng*hr/ml)	2365.4 ± 607.59	2126.2 ± 661.79	113.36 (104.0 to 123.5)
AUC 0-inf (ng*hr/ml)	2422.0 ± 610.0	2193.0 ± 667.04	112.35 (103.6 to 121.8)
Tmax	4.0 ± 1.00	3.75 ± 1.38	

* après transformation logarithmique

Les résultats de cette étude montrent la bio équivalence des produits comparés. Compte tenu de la linéarité démontrée de la cinétique du fosinopril, ces résultats peuvent être extrapolés à la dose de 10 mg de fosinopril.

4.2 Efficacité

En dehors de l'étude de bio-équivalence, il n'y a pas eu de dossier clinique supplémentaire initialement fourni pour l'efficacité, ce qui est acceptable compte tenu du type de demande.

Contrairement à certains IEC qui ont d'autres indications comme le post-infarctus du myocarde à la phase aiguë, les indications retenues pour le fosinopril sont limitées au traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Dans l'insuffisance cardiaque, le fosinopril sodique améliore les symptômes et la tolérance à l'effort et réduit la sévérité de l'insuffisance cardiaque et la fréquence des hospitalisations pour décompensation cardiaque.

Dans cette indication, bien que plusieurs études aient montré un bénéfice net en termes de symptômes, il n'y a pas eu d'étude montrant une réduction de la mortalité avec le fosinopril.

4.3 Posologie initiale, posologie d'entretien

La posologie initiale approuvée est de 10 mg par jour, et la posologie d'entretien est de 10 à 40 mg par jour, dans les 2 indications retenues.

Les discussions (cf. fiche de synthèse) ont principalement porté sur la posologie initiale chez certains patients à risque d'hypotension et sur la posologie maximale d'entretien.

Des différences d'appréciation concernant la posologie initiale à administrer chez certains patients à risque ont été discutées puisque la posologie approuvée en France pour le fosinopril chez ces mêmes patients était de 5 mg et non 10 mg par jour. Les études les plus anciennes ayant permis l'octroi d'une indication dans l'insuffisance cardiaque ont débuté le traitement à la dose de 10 mg/jour. Les publications apportées par la firme suite aux objections initiales formulées par la France semblent apporter certains arguments supplémentaires sur la tolérance d'une dose initiale de 10 mg de fosinopril chez l'insuffisant cardiaque, sur un plus grand nombre de patients ayant une réelle dysfonction ventriculaire gauche. On peut cependant souligner que les patients de plus de 75 ans étaient exclus, de même que les patients insuffisants cardiaques en stade IV de la classification NYHA, et que le risque de survenue d'hyperkaliémie et/ou d'hypotension sévère en pratique clinique n'est pas complètement éliminé par les résultats positifs de ces 2 études contrôlées. Un article comparant l'effet hypotenseur du fosinopril et d'une très faible dose de captopril apporte également des arguments contribuant à rassurer vis à vis du risque d'hypotension initiale avec le fosinopril, mais cette étude réalisée sur 30 patients japonais n'apporte pas de réel renseignement sur la tolérance d'une prise initiale de 10 mg chez l'insuffisant cardiaque. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il y a peu d'études comparant la tolérance d'une dose initiale de 5 mg par rapport à 10 mg par jour. Quelques études récentes permettent de débiter à 5 mg/jour, mais elles ne permettent cependant pas de tirer de conclusions claires quant à la meilleure dose de départ. Le nombre d'hypotension paraît faible et peu différent avec les deux posologies. Une étude indique simplement que 4 patients sur 122 sont restés à la dose de départ de 5 mg et n'ont pu avoir de titration de dose vers les posologies 10 et 20 mg comme prévu dans le protocole. Une revue de la littérature sur l'utilisation du fosinopril dans l'insuffisance cardiaque n'aborde pas cette question. Les recommandations internationales recommandent d'initier le traitement avec 10 mg/jour de fosinopril.

Après recherche d'un consensus, les objections émises par la France n'étant pas partagées par les autres pays européens concernés et au vu des nouveaux arguments avancés par la firme, la posologie initiale a été portée à 10 mg par jour chez tous les patients. Sur la base des différents éléments analysés, les membres du groupe de travail ont estimé que la spécificité posologique française concernant la dose initiale chez les patients à risque ne reposait pas sur des arguments suffisamment solides pour maintenir une objection majeure, sous réserve que des informations supplémentaires soient ajoutées au RCP, pour souligner l'importance d'une étroite surveillance lors de l'instauration du traitement tout particulièrement chez ces patients (Les principales informations sont résumées sous la rubrique relative à la tolérance, ci-après).

La posologie initiale de FOSINOPRIL TEVA 10 mg, comprimé est donc de 10 mg par jour pour tous les patients dans les indications octroyées. Contrairement à d'autres IEC, une dose initiale réduite de moitié chez certains patients à risque n'a donc pas été retenue. Si une posologie initiale plus faible est jugée indispensable, d'autres alternatives peuvent être choisies.

4.4 Tolérance

L'administration de fosinopril sodique aux patients hypertendus n'est pas accompagnée d'augmentation significative de la fréquence cardiaque. Les hypotensions orthostatiques et la tachycardie sont rares mais peuvent toucher principalement les patients ayant une déplétion sodique ou une hypovolémie.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (en particulier, hypertension artérielle réno-vasculaire, déplétion sodique / déplétion volumique, décompensation cardiaque ou hypertension sévère) peuvent subir une chute excessive de la pression sanguine après administration de la dose initiale. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale.

Chez les patients hypertendus ayant un traitement antihypertenseur concomitant, il est souligné que la survenue d'une hypotension symptomatique au début du traitement est plus susceptible de toucher des patients recevant des diurétiques en association, les insuffisants cardiaques, les patients âgés (plus de 75 ans) et les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Il convient donc d'être prudent car ces patients peuvent être atteints de déplétion volumique et/ou de déplétion sodique. Si possible, le traitement par diurétique doit être interrompu 2 à 3 jours avant de commencer un traitement par le fosinopril sodique. Chez les patients hypertendus dont le traitement diurétique ne peut être interrompu, il est recommandé de débiter le traitement par fosinopril sodique sous surveillance médicale pendant plusieurs heures, jusqu'à ce que la pression sanguine soit stabilisée, et de surveiller la fonction rénale et le potassium sérique.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, même si la dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour, il est souligné que le traitement doit être commencé sous surveillance médicale étroite et que cette dose initiale de 10 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la classification NYHA) ni chez les patients de plus de 75 ans.

Il existe un risque accru d'hypotension majeure, d'hyperkaliémie et/ou d'augmentation rapide des concentrations de potassium et/ou de dégradation de la fonction rénale lorsque l'on débute le traitement par le fosinopril à la dose de 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA) et/ou chez les patients âgés et les patients atteints de dysfonctionnement rénal traités pour une insuffisance cardiaque ou chez les patients hypertendus recevant des diurétiques en association.

8. RAPPORT BENEFICE RISQUE

Dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque symptomatique, le rapport bénéfice/risque de FOSINOPRIL TEVA 10 mg comprimé et FOSINOPRIL TEVA 20 mg comprimé, administrés à une posologie d'entretien de 10 à 40 mg par jour, est positif. Dans l'insuffisance cardiaque, bien que plusieurs études aient montré un bénéfice net en termes de symptômes, il n'y a pas eu d'étude montrant une réduction de la mortalité avec le fosinopril.

Le fosinopril se distingue d'autres IEC par une pharmacocinétique plus complexe en raison d'une élimination à la fois hépatique et rénale. Cette double élimination peut faire privilégier le fosinopril en cas d'insuffisance rénale, en prenant toutefois en compte le fait que ce fosinopril n'est pas dialysable.

Le RCP final, accepté par l'ensemble des pays européens concernés, comporte quelques divergences avec le RCP du fosinopril enregistré en procédure nationale en France ; en particulier, la posologie initiale est de 10 mg par jour pour tous les patients, dans les indications octroyées. La réduction à 5 mg/jour de la posologie initiale chez certains sujets à risque ne figure pas dans le RCP de FOSINOPRIL TEVA 10 mg comprimé ; cependant des mises en garde concernant la posologie initiale de 10 mg chez certains patients à risque ont été ajoutées. Si une posologie initiale plus faible est jugée indispensable, d'autres alternatives peuvent être choisies.

CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a 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 de l'insuffisance cardiaque symptomatique.