



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

Rapport public d'évaluation

***BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE
SUBSTIPHARM 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé***

*BISOPROLOL (FUMARATE DE) +
HYDROCHLOROTHIAZIDE*

Titulaire d'AMM : SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT

Date du RAPPE : 01 octobre 2010

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) + hydrochlorothiazide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>5 mg/6,25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 16 mars 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT pour la spécialité BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SUBSTIPHARM 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.

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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SUBSTIPHARM 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 est 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 SUBSTIPHARM 5 mg/6,25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg de bisoprolol (fumarate de) + 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 SUBSTIPHARM 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Les principes actifs bisoprolol (fumarate de) et l'hydrochlorothiazide sont décrits à la Pharmacopée européenne et les fabricants possèdent un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le bisoprolol (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 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SUBSTIPHARM 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, 9 mois à conserver 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

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_{0-t} (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des $AUC_{0-\infty}$ (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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SUBSTIPHARM 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de la pseudohomothétie des formules des dosages 10 mg/6,25 mg et 5 mg/6,25 mg et de la linéarité de la cinétique des substances actives 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 SUBSTIPHARM 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.
La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SUBSTIPHARM 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.*