

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

Rapport public d'évaluation

***BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg,
comprimé pelliculé sécable***

BENAZEPRIL (CHLORHYDRATE DE)

**Titulaire d'AMM :
SANOFI AVENTIS FRANCE**

Date du RAPPE : 17 février 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>bénazépril (chlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 septembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement :

- Hypertension artérielle.*
- Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie et ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/mn. Le risque de survenue d'hyperkaliémie chez ces patients doit être pris en compte, une surveillance adaptée est indispensable.*

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de CIBACENE 10 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MEDA PHARMA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est CIBACENE 5 mg, comprimés commercialisés par MEDA PHARMA 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

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 10 mg de bénazépril (chlorhydrate de).

Les excipients sont : lactose monohydrate, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, huile de ricin hydrogénée, pelliculage : opardry II jaune.

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné dans un pilulier en PP avec cartouche desséchante et en plaquette thermoformée (Alu / Alu).

2.2 Principe actif

Bénazépril (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Bénazépril (chlorhydrate de) est 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

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé 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 et la mention « à conserver à une température ne dépassant pas + 25°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 5 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Juin 2002.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun de 10 mg (soit deux comprimés à 5 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 34 volontaires sains ont été inclus dont 31 ont fini l'étude. Le sorti d'essai est documenté et justifié.*

Les produits comparés :

Produit test :

2 x Bénazépril IDD 5 mg, comprimés, issus du lot n° 63432 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Produit de référence :

2 x CIBACENE 5 mg, comprimés commercialisés par MEDA PHARMA en France.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS qui permet de doser simultanément les deux entités chimiques citées. Cette technique est clairement 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].

Conclusions :

L'essai fourni établit la bioéquivalence entre le comprimé 5 mg proposé et la spécialité de référence CIBACENE 5 mg, comprimé.

Ces conclusions peuvent être extrapolées au comprimé 10 mg dans la mesure où :

- il est homothétique au comprimé 5 mg,*
- la linéarité de la pharmacocinétique du bénazépril est documentée.*

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

BENAZEPRIL WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de CIBACENE 10 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.