

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

Rapport public d'évaluation

***ENALAVIS 20 mg/12.5 mg,
comprimé sécable***

ENALAPRIL (MALEATE D') + HYDROCHLOROTHIAZIDE

Titulaire d'AMM : MEDIS ehf

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>énalapril (maléate d') + hydrochlorothiazide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>20 mg/12,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIS ehf</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 16 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIS ehf pour la spécialité ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable.

ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion

ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est un générique de CO-RENITEC, comprimé sécable commercialisé en France par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg commercialisé par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET aux Pays-Bas 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

ENALAVIS 20 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 20 mg d'énalapril (maléate d') + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les excipients sont : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mélange de pigment PB-22811 jaune, amidon de maïs prégélatinisé, bicarbonate de sodium.*

** mélange de pigment PB-22811 jaune : lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).*

ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est conditionné :

- sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC)*
- flacon en PP (sécuritainer) avec fermeture de sécurité*
- boîte de 28 comprimés sécables.*

2.2 Principe actif

L'hydrochlorothiazie est décrite à la Pharmacopée européenne, deux fabricants possèdent un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP), et la procédure « ASMF » (documentation confidentielle sur la substance active) a été utilisée pour deux autres fabricants..

Enalapril (maléate d') et l'hydrochlorothiazide est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

L'énalapril (maléate d') est soluble dans l'eau, l'hydrochlorothiazie 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

ENALAVIS 20 mg/12,5 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, 2 ans 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

Au plan biopharmaceutique

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 20 mg/12.5 est versé dans la documentation fournie.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Septembre 2001.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun 20/12.5 (soit un comprimé dosé à 20/12.5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 120 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *34 volontaires sains ont été inclus dont 31 ont fini l'étude et été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé ENALAPRIL /HYDROCHLOTHIAZIDE 20 mg/12.5 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° 57879 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

CO-RENITEC 20 mg/12.5 mg commercialisé par MSD aux Pays-Bas de formule identique à celle de la référence française, issu du lot HN 38340.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. 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].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ENALAVIS 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est générique de CO-RENITEC, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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