



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

Rapport public d'évaluation

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE

Titulaire d'AMM : SANOFI AVENTIS FRANCE

Date du RAPPE : 06 septembre 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>Périndopril tert-butylamine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>2 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 14 décembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé.

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de :

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique

Maladie coronaire stable

Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé est un générique de PERINDOPRIL SERVIER 2 mg, comprimé commercialisé en France par les laboratoires SERVIER.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est COVERSYL 2 mg, comprimé commercialisée par les laboratoires SERVIER 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

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg se présente sous forme d'un comprimé contenant 2 mg de périndopril tert-butylamine.

Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé est conditionné sous plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif périmidopril-tert-butylamine est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif périmidopril-tert-butylamine 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

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé 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 avec la mention « à conserver à une température ne dépassant pas + 25°C, dans l'emballage d'origine ».

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 entre le 27/06/2006 et le 15/08/2006.*
- Il s'agit d'une étude ouverte randomisée croisée à 2 bras.*
- Dose unique à jeun de 2 mg (soit un comprimé dosé à 2 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 336 heures (27 prélèvements) et une période de wash-out de 35 jours entre les 2 phases de traitement.*
- 44 sujets ont été inclus, 35 ont fini l'étude et ont été retenus pour l'analyse finale.*

Les produits comparés :

Produit test :

Périndopril tert-butylamine 2 mg, comprimé, issu du lot n° F0728 dont la taille est de 125.000 comprimés.

Produit de référence :

COVERSYL 2 mg, comprimé commercialisé par SERVIER (Royaume-Uni), lot n° 21265, dont la composition est identique à la référence Française.

Analytique :

Les dosages du périndopril et du périndoprilate ont été réalisés par une méthode LC 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 PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé est générique de PERINDOPRIL SERVIER 2 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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