



Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques

## **Rapport public d'évaluation**

***PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg,  
comprimé***

***PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE***

**Titulaire d'AMM :  
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES**

**Date du RAPPE : 07 janvier 2010**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>Périndopril tert-butylamine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>8 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 23 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé.*

*PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de :*

*Hypertension :*

*Traitement de l'hypertension artérielle.*

*Maladie coronaire stable :*

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

*PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé est un générique de PERINDOPRIL SERVIER 8 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 PERINDOPRIL SERVIER (anciennement dénommé Coversyl) 4 mg, comprimé, commercialisée par les laboratoires SERVIER 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

*PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg se présente sous forme de comprimé contenant 8 mg de périndopril tert-butylamine.*

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

*PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC) et sous plaquettes formées à froid (Polyamide/Aluminium/PVC).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif péridopril tert-butylamine est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).*

*Le péridopril 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 RANBAXY 8 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 : 1 an 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

### *Bref descriptif de l'étude fournie*

- L'essai fourni a été réalisé de juillet à septembre 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras, randomisé et croisé.*
- Dose unique à jeun (4 mg, soit un comprimé dosé à 4 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 360 heures et une période de wash-out de 5 semaines entre les deux séquences de traitement.*
- 32 volontaires sains ont été inclus, dont 26 ont fini l'étude et ont été analysés.*

### *Les produits comparés*

Produit test

*Périndopril tert-butylamine 4 mg, comprimé, issu du lot n°1638673 dont la taille est de 300 000 comprimés.*

Produit de référence

*Coversyl 4 mg, comprimé, issu du lot n°5G2267, commercialisé par les laboratoires SERVIER en France*

**Analytique**

*La technique utilisée est une HPLC/MS/MS. Cette technique est décrite et validée.*

**Les résultats**

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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 RANBAXY 8 mg, comprimé et la spécialité de référence.*

*La bioéquivalence est démontrée, car la cinétique est linéaire et les formules des dosages 4 mg et 8 mg sont homothétiques, en conséquence les résultats de l'étude réalisée sur le dosage 4 mg peuvent être extrapolés au dosage 8 mg.*

**5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg, comprimé est générique de PERINDOPRIL SERVIER (anciennement dénommé COVERSYL) 8 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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