



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

## **Rapport public d'évaluation**

***PERINDOPRIL WINTHROP 4 mg, comprimé sécable***

***PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE***

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

**Date du RAPPE : 06 septembre 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 sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>4 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 4 mg, comprimé sécable.*

*PERINDOPRIL WINTHROP 4 mg, comprimé sécable 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 4 mg, comprimé sécable est un générique de PERINDOPRIL SERVIER 4 mg, comprimé sécable commercialisé en France par les laboratoires SERVIER.*

*Le demandeur d'AMM a soumis deux études de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans les études de bioéquivalence sont COVERSYL 2 mg, comprimé commercialisée par les laboratoires SERVIER au Royaume-Uni et COVERSYL 8 mg, comprimé commercialisée par par les laboratoires SERVIER au Royaume-Uni de formules identiques aux références françaises.*

*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 4 mg se présente sous forme d'un comprimé contenant 4 mg de périndopril tert-butylamine.*

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

*PERINDOPRIL WINTHROP 4 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

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

*Le principe actif 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 WINTHROP 4 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 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 :

*Deux études de bioéquivalence entre les spécialités génériques et les spécialités de référence ont été versées.*

### Bref descriptif de la première étude fournie (2 mg) :

- *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° F0733 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<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 WINTHROP 2 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.

#### Bref descriptif de la deuxième étude fournie (8 mg) :

- L'essai fourni a été réalisé entre le 14/04/2006 et le 21/05/2006.
- Il s'agit d'une étude ouverte randomisée croisée à 2 bras.
- Dose unique à jeun de 8 mg (soit un comprimé dosé à 8 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 216 heures (27 prélèvements) et une période de wash-out de 28 jours entre les 2 phases de traitement.
- 44 sujets ont été inclus, 40 ont fini l'étude et ont été retenus pour l'analyse finale.

### Les produits comparés :

#### Produit test :

Périndopril tert-butylamine 8 mg, comprimé, issu du lot n° F07333 dont la taille est de 125.000 comprimés.

#### Produit de référence :

COVERSYL 8 mg, comprimé commercialisé par SERVIER (Royaume-Uni), lot n° 5L5423 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<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>

$\infty$  (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 PERINDOPRIL WINTHROP 8 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.*

**Conclusion :**

*Les bioéquivalences sont démontrées entre les spécialités PERINDOPRIL WINTHROP 2 mg, comprimé et PERINDOPRIL WINTHROP 8 mg, comprimé et les spécialités de référence utilisées, de formules identiques aux spécialités de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 2 mg, 8 mg et 4 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats des essais réalisés avec les dosages 2 mg et 8 mg peuvent être extrapolés au dosage 4 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de PERINDOPRIL WINTHROP 4 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*PERINDOPRIL WINTHROP 4 mg, comprimé sécable est générique de PERINDOPRIL SERVIER 4 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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