



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

Rapport public d'évaluation

PERINDOPRIL ISOMED 2 mg, comprimé

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE

Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA

Date du RAPPE : 23 juin 2011

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>PLUS PHARMACIE SA</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité PERINDOPRIL ISOMED 2 mg, comprimé.

PERINDOPRIL ISOMED 2 mg, comprimé est indiqué dans :
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 ISOMED 2 mg, comprimé est un générique de PERINDOPRIL SERVIER 2 mg, comprimé commercialisé en France par SERVIER.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est COVERSUM 4 mg, comprimé, commercialisé par SERVIER en Allemagne 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 ISOMED 2 mg se présente sous forme de comprimé contenant 2 mg de périndopril tert-butylamine.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, bicarbonate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

PERINDOPRIL ISOMED 2 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif périmodril tert-butylamine est facilement 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 ISOMED 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, à conserver à une température ne dépassant pas 30°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 4 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Février-Avril 2004.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun (4 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 144 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *42 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé Périndopril 4 mg, Ces comprimés sont issus du lot n° 0004PP01 0304, dont la taille est de 120 000 comprimés.

Produit de référence :

Comprimé COVERSUM 4 mg fabriqués par SERVIER en Irlande (lot n° 062005) et commercialisés en Allemagne de formule identique à celle de la référence française.

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-∞} (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 ISOMED 4 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 4 mg et 2 mg et de la linéarité de la cinétique, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 4 mg peuvent être extrapolés au dosage 2 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PERINDOPRIL ISOMED 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.