



Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques

Rapport public d'évaluation

***PERINDOPRIL RANBAXY 2 mg,
comprimé***

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE

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

Date du RAPPE : 07 janvier 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>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 27 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité PERINDOPRIL RANBAXY 2 mg, comprimé.

*PERINDOPRIL RANBAXY 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 RANBAXY 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 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 2 mg se présente sous forme de comprimé contenant 2 mg de périndopril tert-butylamine.

Les excipients sont : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, oxyde de fer rouge (E171).

PERINDOPRIL RANBAXY 2 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 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 : 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 AUC0-t (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC0-∞ (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des Cmax (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 2 mg, comprimé et la spécialité de référence.

La bioéquivalence est démontrée, car la cinétique est linéaire et les formules des dosages 2 mg et 4 mg sont pseudo-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 2 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PERINDOPRIL RANBAXY 2 mg, comprimé est générique de PERINDOPRIL SERVIER (anciennement dénommé COVERSYL) 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.