



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

Rapport public d'évaluation

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable

RAMIPRIL

Titulaire d'AMM : CRISTERS

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>Ramipril</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé sécable</i>
Dosage (s)	<i>2,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>CRISTERS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 03 août 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à CRISTERS pour la spécialité RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable.

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement de :

- . Hypertension artérielle.*
- . Post-infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque transitoire ou persistante.
Le traitement au long cours par ramipril améliore la survie et réduit le risque d'évolution vers l'insuffisance cardiaque sévère ou résistante.*
- . Phase d'initiation du traitement dans la prévention des complications cardio-vasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.
Dans cette population, un traitement par ramipril au long cours a significativement amélioré la survie selon l'étude HOPE.*

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable est un générique de TRIATEC 2,5 mg, comprimé sécable commercialisé en France par SANOFI AVENTIS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est TRIATEC 5 mg, comprimé commercialisée par SANOFI AVENTIS 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

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 2,5 mg de ramipril.

Les excipients sont : hypromellose, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer jaune (E172).

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVDC/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif ramipril est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif ramipril est assez 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

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 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 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

A l'appui de cette demande, un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 5 mg est versé.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé de mai à juillet 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique (5 mg) administrée à jeun (soit un comprimé à 5 mg)*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 240 heures et une période de wash-out de 32 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *50 volontaires sains ont été inclus dont 49 ont fini l'étude et ont été analysés (la sortie d'essai est documentée).*

Les produits comparés :

Produit test :

RAMIPRIL 5 mg, comprimé, issu du lot n° ME 3703 dont la taille est de 120 000 unités.

Produit de référence :

TRIATEC 5 mg, comprimé commercialisé par SANOFI AVENTIS FRANCE en France et issu du lot n° E 457.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP/MS/MS 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 RAMIPRIL CRISTERS 5 mg, comprimé sécable et la spécialité de référence.

Compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active et de l'homothétie des formules des dosages 5 mg et 2,5 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 2,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg, comprimé sécable est générique de TRIATEC 2,5 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.