



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

## **Rapport public d'évaluation**

***RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé***

***RAMIPRIL***

**Titulaire d'AMM : CRISTERS**

**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>Ramipril</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>1,25 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>CRISTERS</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 16 juillet 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à CRISTERS pour la spécialité RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé.*

*RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé 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.*

*RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé est un générique de TRIATEC 1,25 mg, comprimé 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 1,25 mg se présente sous forme de comprimé contenant 1,25 mg de ramipril. Les excipients sont : Hypromellose, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique.*

*RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé 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 1,25 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 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 1,25 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 1,25 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg, comprimé est générique de TRIATEC 1,25 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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