



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

## **Rapport public d'évaluation**

***RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg, comprimé***

***RAMIPRIL***

**Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA**

**Date du RAPPE : 27 août 2009**

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

## 1. INTRODUCTION

*Le 17 février 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg, comprimé.*

*RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de :*

- . l'hypertension artérielle.*
- . de 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 ISOMED 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 DELIX 2.5 mg comprimé commercialisée par HMR 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

*RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg se présente sous forme de comprimé contenant 1,25 mg de ramipril.*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, bicarbonate de sodium, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, fumarate de stéaryle sodique.*

*RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium /Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*Ramipril est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).*

*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 ISOMED 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 : 18 mois, à conserver 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 en Janvier/Février 2002.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun 5 mg (soit 2 comprimés dosés à 2.5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 120 heures et une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *38 volontaires sains ont été inclus dont 35 ont fini l'étude et ont été analysés. Les sortis d'essai sont documentés et justifiés.*

##### Les produits comparés :

###### Produit test :

*Comprimés Ramipril 2.5 mg, comprimés, issus du lot n°60500 dont la taille est 100 000 unités.*

###### Produit de référence :

*DELIX 2.5 mg comprimés commercialisés par HMR en Allemagne, issus du lot 40W565 et dont la formule est identique à celle de la référence française.*

##### Analytique :

*La technique utilisée est une LC-MS-MS. Cette technique est décrite et validée.*

##### 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 :

*Les résultats obtenus avec le métabolite actif ainsi que la molécule mère montrent la bioéquivalence entre les deux produits comparés.*

*Les dosages 1,25 et 2,5 mg sont homothétiques. De plus, la linéarité est démontrée par différentes publications entre 2,5 et 20 mg. Une non linéarité liée à la saturation de l'absorption peut être raisonnablement exclue. En conséquence, les résultats de l'étude réalisée au dosage plus élevé (2,5 mg) peuvent être extrapolés au dosage plus faible (1,25 mg).*

*En conséquence, la bioéquivalence est démontrée entre la spécialité RAMIPRIL ISOMED 1,25 mg, comprimé et la spécialité de référence.*

#### 5. CONCLUSION

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

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

*RAMIPRIL ISOMED 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.*