



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

## **Rapport public d'évaluation**

***TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule***

*TRANDOLAPRIL*

**Titulaire d'AMM : PFIZER HOLDING FRANCE**

**Date du RAPPE : 20 juin 2011**

**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>trandolapril</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>gélule</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>4 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PFIZER HOLDING FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

**1. INTRODUCTION**

*Le 14 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PFIZER HOLDING FRANCE pour la spécialité TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule.*

*TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule est indiqué dans le traitement de :*

*Hypertension artérielle.*

*Post-infarctus du myocarde: prévention secondaire après infarctus du myocarde, chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection 35 %) avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque, se traduisant par:*

- réduction de la mortalité totale,*
- réduction de l'évolution vers l'insuffisance sévère ou réfractaire.*

*TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule est un générique d'ODRIK 4 mg, gélule commercialisé en France par ABBOTT FRANCE SA.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est GOPTEN 4 mg, gélule, commercialisé par ABBOTT GmbH 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**

*TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule se présente sous forme de gélule contenant 4 mg de trandolapril.*

*Les excipients sont :*

*Amidon de maïs, lactose monohydraté, stéaryle fumarate de sodium.*

*Composition de l'enveloppe de la gélule : oxyde de fer jaune (E172), érythrosine (E127), dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, gélatine.*

*Composition de l'encre d'imprimerie : shellac, éthanol anhydre, isopropanol, butanol, propylène glycol, solution forte d'ammoniac, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium, eau purifiée.*

*TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) ou en flacon HDPE.*

## 2.2 Principe actif

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

*Le principe actif trandolapril est pratiquement insoluble 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

*TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule 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 sans précautions particulières de conservation.*

## 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

#### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Juillet 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique (4 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 15 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.*

#### Les produits comparés :

Produit test :

Trandolapril 4 mg, gélule, issue du lot n° TX0407001, taille : 135 000 gélules.

Produit de référence :

GOPTEN 4 mg, gélule, commercialisé par ABBOTT GmbH en Allemagne, lot n° 502968D, dont la composition est 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<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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule et la spécialité de référence utilisée.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TRANDOLAPRIL PFIZER 4 mg, gélule est générique d'ODRIK 4 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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