



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

## **Rapport public d'évaluation**

***TRANDOLAPRIL PFIZER 0,5 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>0,5 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 0,5 mg, gélule.*

*TRANDOLAPRIL PFIZER 0,5 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 0,5 mg, gélule est un générique d'ODRIK 0,5 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 0,5 mg, gélule se présente sous forme de gélule contenant 0,5 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 0,5 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 0,5 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. Compte tenu de la linéarité de la cinétique et de la pseudo-homothétie des dosages 4 mg et 0,5 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 4 mg peuvent être extrapolés au dosage 0,5 mg.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de TRANDOLAPRIL PFIZER 0,5 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TRANDOLAPRIL PFIZER 0,5 mg, gélule est générique d'ODRIK 0,5 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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