

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

Rapport public d'évaluation

*LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg,
gélule gastro-résistante*

LANSOPRAZOLE

Titulaire d'AMM : RATIOPHARM GmbH

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

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>lansoprazole</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule gastro-résistante</i>
Dosage (s)	<i>15 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RATIOPHARM GmbH</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 20 juillet 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire RATIOPHARM GmbH pour la spécialité LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante.

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante est indiqué pour :

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.*
- Traitement de l'oesophagite par reflux.*
- Prévention de l'oesophagite par reflux*
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez les patients nécessitant un traitement continu par AINS.*
- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS.*
- Reflux gastro-oesophagien symptomatique.*
- Syndrome de Zollinger-Ellison.*

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante est un générique de LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante commercialisé en France par les Laboratoires AVENTIS.

Le demandeur d'AMM a soumis deux études de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans les études de bioéquivalence est OPIREN 30 mg, gélule gastro-résistante commercialisée par ALMIRAL PRODESPHARMA SA en Espagne, de composition identique à la spécialité de référence en France, LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante.

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

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg se présente sous forme de gélule gastro-résistante contenant 15 mg de lansoprazole.

Les excipients sont : sphères de sucre (contenant notamment du saccharose et de l'amidon de maïs), laurilsulfate de sodium, méglumine, mannitol, hypromellose, copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle, macrogol 6000, polysorbate 80, dioxyde de titane (E 171), talc. L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E 171), jaune de quinoléine (E 104).

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante est conditionné dans des plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le lansoprazole n'est pas décrit à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le lansoprazole 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

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante 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, 3 ans.

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

Deux essais de bioéquivalence réalisés avec la gélule 30 mg sont fournis à l'appui de la présente demande.

I- ETUDE A JEUN

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé en Mars 2000.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.

Dose unique administrée à jeun (30 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 12 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule Lansoprazole 30 mg issue du lot n° 00001, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule OPIREN 30 mg commercialisée par ADMIRAL PRODESFARMA S.A.en Espagne, issue du lot n° N4, de formule identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage de substance active est une HPLC couplée à une détection UV. Cette technique est clairement décrite et validée.

Les résultats :

Commentaires :

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-∞}(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].

Les résultats de cet essai montrent la bioéquivalence entre les deux produits comparés.

II- ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA NOURRITURE :

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé en Avril 2003.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.

Dose unique de 30 mg administrée 30 min après prise d'un petit déjeuner standard type continental.

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 12 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

36 volontaires sains ont été inclus dont 35 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule Lansoprazole 30 mg issue du lot n° 0200002, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule OPIREN 30 mg commercialisée par ADMIRALL PRODESFARMA S.A. en Espagne, issue du lot n° S22, de formule identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage de la substance active est une LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

Les résultats :

Commentaires :

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-∞} (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].

Ces résultats établissent la bioéquivalence entre les deux produits comparés.

III CONCLUSIONS :

Les études de bioéquivalence réalisées à jeun et avec prise de nourriture testant les gélules 30 mg montrent la bioéquivalence entre le générique proposé et OPIREN 30 mg commercialisé en Espagne.

Les résultats de cet essai peuvent être extrapolés au dosage 15 mg en raison notamment de l'homothétie des formules entre les deux dosages et la linéarité de la cinétique du lansoprazole dans cette gamme de dosages.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LANSOPRAZOLE RATIOPHARM 15 mg, gélule gastro-résistante est générique de LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence à l'exception de l'indication : « Eradication de Helicobacter pylori (H. pylori) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à H. pylori », protégée par des droits de propriété intellectuelle.