



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

## **Rapport public d'évaluation**

### **OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante**

*OMEPRAZOLE*

**Titulaire d'AMM : ETHYPHARM**

**Date du RAPPE : 28 janvier 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>Oméprazole</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>gélule gastro-résistante</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ETHYPHARM</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 10 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ETHYPHARM pour la spécialité OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante.*

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante est indiqué dans le traitement :*

### *Chez l'adulte :*

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates).*
- Traitement d'entretien des œsophagites par reflux.*
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par Helicobacter Pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.*

### *Chez l'enfant à partir d'un an :*

- Œsophagite érosive ou ulcéralive symptomatique par reflux gastro-œsophagien.*

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante est un générique de MOPRAL 10 mg, microgranules gastro-résistants en gélule commercialisé en France par ASTRAZENECA.*

*Le demandeur d'AMM a soumis deux études de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée est ANTRA 20 mg, gélule commercialisé par ASTRA 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

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg se présente sous forme de gélule gastro-résistante contenant 10 mg d'oméprazole.*

*Les excipients sont :*

*Sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs), hypromellose (E464), diméticone, polysorbate 80, mannitol, monoglycérides diacétylés, talc, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1), citrate de triéthyle, macroglycérides stéariques.*

*Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), encre d'impression noire [oxyde de fer noir (E172)].*

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante est conditionné en flacon (PEHD) muni d'une capsule (PP) contenant un dessiccant (gel de silice).*

## **2.2 Principe actif**

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

*Oméprazole est très peu 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.*

*La période de recontrôle accordée est celle mentionnée sur le CEP..*

## **2.3 Produit fini**

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur et trois excipients contrôlés selon une monographie interne..*

*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 (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 2 ans à une température ne dépassant pas 30°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**

### **Au plan biopharmaceutique**

*Deux études de bioéquivalence sont versées à l'appui de cette demande :*

**1) Etude en prise unique et répétée à jeun (GF 368/97011/005)**

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai a été réalisé en 1998.
- Le schéma expérimental suivi est un cross-over, randomisé avec administration unique et répétée à jeun.
- Dose unique et répétée à jeun de 20 mg (soit une gélule à 20 mg)
- Une période de wash-out de 14 jours a été observée entre deux périodes de traitement.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 12 heures au jour 1, avant l'administration aux jours 5 et 6 et pendant 24 heures au jour 7.
- 40 volontaires sains ont été inclus dont 34 ont fini l'étude et sont inclus dans l'analyse finale.

### Produits comparés :

#### Produit test

OMEPRAZOLE 20 mg, gélule dont la taille est de 105 523 gélules.

#### Produit de référence

ANTRA 20 mg, gélule, des laboratoires ASTRA en Allemagne, issu du lot n°ZB2581B01 dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française.

### Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec détection UV.

### 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 testée et la spécialité de référence, à doses répétées à jeun.

## 2) Etude en prise unique en présence de nourriture (GF368/97011/006)

### Bref descriptif de l'étude fournie:

- L'essai a été réalisé en 1998.
- Le schéma expérimental suivi est un cross-over, randomisé avec administration unique de 20 mg après un petit déjeuner riche en graisses.
- Une période de wash-out de 7 jours a été observée entre 2 prises.
- 40 volontaires sains ont été inclus dont 36 ont fini l'étude et sont inclus dans l'analyse finale.

### Produits comparés :

#### Produit test

OMEPRAZOLE 20 mg, gélule dont la taille est de 105 523 gélules

#### Produit de référence

ANTRA 20 mg, gélule des laboratoires ASTRA en Allemagne, issu du lot n°ZB2581B01, dont la

*formule est identique à celle de la spécialité de référence française.*

**Analytique :**

*La technique utilisée est une CLHP avec détection UV.*

**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 testée et la spécialité de référence, à dose unique en présence de nourriture.*

**Conclusion :**

- *L'étude en prise unique à jeun montre la bioéquivalence entre les deux produits comparés.*
- *L'étude de l'influence de la nourriture montre que les deux produits restent bioéquivalents quand ils sont administrés concomitamment à un repas riche en graisse.*
- *Les conclusions des essais de bioéquivalence réalisés avec le dosage 20 mg peuvent être extrapolées à la gélule 10 mg compte-tenu de la nature de cette forme galénique (microgranules en gélule) et la linéarité de la cinétique de l'oméprazole. Les micro-granules à enrobage gastro-résistants sont les mêmes pour les gélules 10 et 20 mg.*
- *Une 3<sup>ème</sup> étude réalisée en prise répétée à jeun avec le dosage 10 mg a été versée au dossier et confirme la démonstration de la bioéquivalence entre la spécialité OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante et la spécialité de référence dosée à 10 mg.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*OMEPRAZOLE ETHYPHARM 10 mg, gélule gastro-résistante est générique de MOPRAL 10 mg, microgranules gastro-résistants en gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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