



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

Rapport public d'évaluation

***LANSOPRAZOLE KAPPLER 15 mg,
gélule gastro-résistante***

LANSOPRAZOLE

Titulaire d'AMM : KAPPLER CONSULT GmbH

Date du RAPPE : 19 janvier 2009

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>KAPPLER CONSULT GmbH</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 07 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire KAPPLER CONSULT GmbH pour la spécialité LANSOPRAZOLE KAPPLER 15 mg, gélule gastro-résistante.

LANSOPRAZOLE KAPPLER 15 mg, gélule gastro-résistante est indiqué dans :

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.*
- Traitement de l'œsophagite par reflux.*
- Prévention de l'œsophagite par reflux.*
- Eradication de Helicobacter pylori (H. pylori) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à H. pylori.*
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des 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 (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu par AINS.*
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.*
- Syndrome de Zollinger-Ellison*

LANSOPRAZOLE KAPPLER 15 mg, gélule gastro-résistante est un générique de LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante 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 AGOPTON 30 mg commercialisé TAKEDA PHARMA 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

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

Les excipients sont : sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs), povidone, hydrogénophosphate de sodium dihydraté, saccharose, amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1) (dispersion à 30 pour cent), talc, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80.

Enveloppe de la gélule:

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

LANSOPRAZOLE KAPPLER 15 mg, gélule gastro-résistante est conditionné en pilulier (HDPE) ou sous plaquettes thermoformées (Alu/Alu).

2.2 Principe actif

Lansoprazole est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

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 KAPPLER 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 :

Pour les flacons HDPE : de 2 ans et la mention : « à conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. A conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité ».

Pour les plaquettes thermoformées Alu/Alu : durée de conservation de 3 ans avec la mention « à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité ».

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec la gélule 30 mg est fourni à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Juin 2003 par la société KRKA. La phase clinique s'est déroulée au Clinical of Internal Medecine, Cardio-Vascular Disease Center à Ljubljana en Slovénie.*
- *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.*
- *48 volontaires sains ont été inclus dont 47 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule Lansoprazole 30 mg, issue du lot n° P-06, dont la taille est de 150 000 unités.

Produit de référence :

Gélule AGOPTON 30 mg, commercialisé TAKEDA PHARMA en Allemagne, issue du lot 373F05, de formule identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC couplée à une détection UV. Cette technique est clairement décrite et validée.

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 les deux spécialités dosées à 30 mg.

Compte-tenu de la linéarité de la cinétique du lansoprazole et de la nature de la forme pharmaceutique (microgranules en gélule) les résultats de l'essai réalisé sur le dosage 30 mg peuvent être extrapolés au dosage 15 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LANSOPRAZOLE KAPPLER 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.