

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

Rapport public d'évaluation

***PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg,
comprimé gastro-résistant***

PANTOPRAZOLE SODIQUE SESQUIHYDRATE

Titulaire d'AMM : GAYRARD PASCALE

Date du RAPPE : 28 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>Pantoprazole sodique sesquihydraté</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé gastro-résistant</i>
Dosage (s)	<i>40 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>GAYRARD PASCALE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 28 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à GAYRARD PASCALE pour la spécialité PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant.

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant est indiqué dans :

- *En association à une bithérapie antibiotique, éradication de Helicobacter Pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale*
- *Ulcère duodénal évolutif*
- *Ulcère gastrique évolutif*
- *Oesophagite par reflux gastro-oesophagien.*
- *Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison.*

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant est un générique de EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant commercialisé en France par ALTANA PHARMA.

Le demandeur d'AMM a soumis deux études de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans ces études de bioéquivalence est PANTOZOL 40 mg, comprimé commercialisé par ALTANA PHARMA AG 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

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg se présente sous forme de comprimé gastro-résistant contenant 45, 150 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté.

Les excipients sont :

Maltitol, Crospovidone, Carmellose sodique, Carbonate de sodium anhydre, stéarate de calcium, Poly(vinyl Alcohol), Talc, Dioxyde de titane, Macrogol 4000, Lecithine, Oxyde de fer jaune, Carbonate de sodium anhydre, Copolymère d'acide méthacrylique et d'éthyl acrylate, citrate de triéthyle.

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant est conditionné en flacons (HDPE) ou en plaquettes thermoformées (Alu/Alu).

2.2 Principe actif

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

Pantoprazole sodique sesquihydraté est 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.

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

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la Lécithine et de l'oxyde de fer jaune qui font l'objet d'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. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, pour les flacons : 30 mois sans précautions particulières de conservation, pour les plaquettes thermoformées : 3 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

Deux essais de bioéquivalence réalisés avec le comprimé dosé à 40 mg sont versés à l'appui de la présente demande.

1- ETUDE EN PRISE UNIQUE 40 mg A JEUN: PAN-BESD-05-TIE-05

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Avril 2006.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique de 40 mg administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 40 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.
- 64 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés Pantoprazole 40 mg - taille de lot : 100 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés PANTOZOL 40 mg commercialisés par ALTANA Pharma en Allemagne (lot n° 343236).
Référence identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

Analyse des données :

L'analyse des données est conforme aux méthodes actuelles.

Les résultats :

Les résultats de ces essais, 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 :

Les résultats de cet essai montrent la bioéquivalence entre les deux produits comparés quand ceux-ci sont administrés à jeun.

II- ETUDE EN PRISE UNIQUE 40 mg ET EN PRESENCE DE NOURRITURE: PAN-BESD-04-TIE-05

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Juin 2006.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique de 40 mg administrée en présence d'un repas riche en graisses (soit un comprimé dosé à 40 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.

- 44 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés Pantoprazole 40 mg - taille : 100 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés PANTOZOL 40 mg commercialisés par ALTANA Pharma en Allemagne (lot n° 343236).
Référence identique à la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

Analyse des données :

L'analyse des données annoncée est conforme aux méthodes actuelles.

Les résultats :

Les résultats de ces essais, 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), 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].

Conclusion :

Les résultats de cet essai montrent la bioéquivalence entre les deux produits comparés quand ceux-ci sont administrés en présence de nourriture.

Commentaires/conclusions :

La bioéquivalence des comprimés gastro-résistants proposés à la référence allemande Pantozol 40 mg (identique à la référence française) est démontrée après administration unique à jeun et en présence d'un repas riche en graisses.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, comprimé gastro-résistant est générique de EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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