

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

## **Rapport public d'évaluation**

***OMEPRAZOLE NOR***  
***10 mg, gélule gastro-résistante***

***OMEPRAZOLE***

**Titulaire d'AMM : BIOGARAN**

<b>Date du RAPPE : 21 juillet 2011</b>
--

## 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>BIOGARAN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 30 novembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à BIOGARAN pour la spécialité OMEPRAZOLE NOR 10 mg, gélule gastro-résistante.*

*OMEPRAZOLE NOR 10 mg, gélule gastro-résistante est indiqué dans :*

*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 de plus de 1 an et de poids  $\geq$  10 kg :*

- . Œsophagite par reflux.*
- . Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien*

*OMEPRAZOLE NOR 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 dans la première étude de bioéquivalence est MOPRAL 20 mg, gélule commercialisée par ASTRAZENECA en France. La spécialité de référence utilisée dans la deuxième étude de bioéquivalence est MOPRAL 20 mg, gélule commercialisée par ASTRAZENECA en Espagne 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 NOR 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), laurilsulfate de sodium, phosphate disodique anhydre, mannitol, hypromellose, macrogol 6000, talc, polysorbate 80, dioxyde de titane (E171), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (Eudragit).

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104).

OMEPRAZOLE NOR 10 mg, gélule gastro-résistante est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) ou en flacon (PEHD).

## 2.2 Principe actif

Le principe actif oméprazole est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif 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.

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

OMEPRAZOLE NOR 10 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, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Avec la mention, pour les plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) : à conserver dans le conditionnement extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et concernant les flacons (PEHD) : à conserver dans le flacon soigneusement fermé 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 :

*S'agissant d'une demande d'AMM pour une forme pharmaceutique gastro-résistante, la bioéquivalence devrait être démontrée à jeun et après prise concomitante d'un repas.*

*A l'appui de la présente demande, deux essais de bioéquivalence sont fournis avec la gélule dosée à 20 mg.*

#### *I/ Etude réalisée avec la gélule dosée à 20 mg - Dose unique après prise d'un repas :*

##### Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Juillet-Août 2003.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 20 mg administrée après un petit déjeuner standard de type continental, riche en graisses.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 12 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 23 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.*

##### Les produits comparés :

###### Produit test :

*Oméprazole 20 mg, gélule. Ces gélules sont issues du lot n° 0300055 dont la taille est de 650 000 unités.*

###### Produit de référence :

*MOPRAL 20 mg, gélule commercialisée par ASTRAZENECA en France. Ces gélules sont issues du lot n° EA5160.*

##### Analytique :

*La technique utilisée est une LC-MS-MS. Les dosages ont été correctement validés et réalisés. L'interprétation pharmacocinétique et l'interprétation statistique ont été correctement réalisées.*

##### 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 à dose unique, après prise concomitante d'un repas est démontrée entre la spécialité OMEPRAZOLE NOR 20 mg, gélule gastro-résistante et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 20 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 20 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

## **II/ Etude réalisée avec la gélule 20 mg – Dose unique/Doses répétées à jeun :**

### **Bref descriptif de l'étude fournie :**

- L'essai fourni a été réalisé en Novembre-Décembre 1999.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique puis chronique sur 5 jours de 20 mg administrée à jeun (soit une gélule dosée à 20 mg).
- Le nombre de prélèvements est de 12, le temps entre les prélèvements est de 12 heures, avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 23 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

### **Les produits comparés :**

#### **Produit test :**

Oméprazole 20 mg, gélule. Ces gélules sont issues du lot n° 0300055 dont la taille est de 100 000 unités.

#### **Produit de référence :**

MOPRAL 20 mg, gélule commercialisée par ASTRAZENECA en Espagne. Ces gélules sont issues du lot n° M15 ZM 3181 dont la composition est identique à celle de la spécialité de référence française.

### **Analytique :**

La technique utilisée est une LC-MS-MS. Les dosages ont été correctement validés et réalisés.

### **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 à dose unique/doses répétées à jeun est démontrée entre la spécialité OMEPRAZOLE NOR 20 mg, gélule gastro-résistante et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 20 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 20 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

*La qualité pharmaceutique de OMEPRAZOLE NOR 10 mg, gélule gastro-résistante a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*OMEPRAZOLE NOR 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.*