

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

Rapport public d'évaluation

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

LANSOPRAZOLE

Titulaire d'AMM : ACTAVIS GROUP PTC ehf

Date du RAPPE : 16 décembre 2010

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>ACTAVIS GROUP PTC ehf</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 14 décembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ACTAVIS GROUP PTC ehf pour la spécialité LANSOPRAZOLE ACTAVIS 15 mg, gélule gastro-résistante.

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

- 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 nécessitant un traitement continu par AINS.*
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.*
- Syndrome de Zollinger-Ellison.*

LANSOPRAZOLE ACTAVIS 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 Prezal 30 mg, gélule gastro-résistante, commercialisé par SANOFI AVENTIS BV aux Pays Bas 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 ACTAVIS 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.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), jaune de quinoléine (E 104).

LANSOPRAZOLE ACTAVIS 15 mg, gélule gastro-résistante est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif lansoprazole est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif 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 ACTAVIS 15 mg, gélule gastro-résistante est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception du jaune de quinoléine (E 104).

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 avec la mention « à conserver à une température ne dépassant pas 30°C, 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 :

L'essai de bioéquivalence a été réalisé à jeun, comme le préconise le RCP de la spécialité de référence.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en février-mars 2006.

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique 30 mg à jeun (soit une gélule à 30 mg).*
- *Une période de wash-out 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *40 volontaires sains ont été inclus dont 39 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Lanzoprazole 30 mg, gélule gastro-résistante. Ces gélules sont issues du lot n°0400020 dont la taille est de 810 000 gélules.

Produit de référence :

Prezal 30 mg, gélule gastro-résistante, commercialisé par SANOFI AVENTIS BV aux Pays Bas (lot n°2004I06 / date de péremption 09/2008), dont la composition est identique à celle de la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique du lansoprazole a été réalisé au moyen d'une technique LC-MS-MS 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-∞} (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 réalisée à jeun entre la spécialité LANSOPRAZOLE ACTAVIS 30 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 30 mg et 15 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 30 mg peuvent être extrapolés au dosage 15 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LANSOPRAZOLE ACTAVIS 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.