

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

Rapport public d'évaluation

***OMELENE 10 mg,
gélule gastro-résistante***

OMEPRAZOLE

Titulaire d'AMM : MG PHARMA

Date du RAPPE : 17 février 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>Oméprazole</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule gastro-résistante</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MG PHARMA</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 08 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MG PHARMA pour la spécialité OMELENE 10 mg, gélule gastro-résistante.

OMELENE 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 ulcéreuse symptomatique par reflux gastro-œsophagien.*

OMELENE 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

OMELENE 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)].

OMELENE 10 mg, gélule gastro-résistante est conditionné en flacon (PEHD) muni d'une capsule (PP) avec un dessicant.

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 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

OMELENE 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, 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

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

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.*

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OMELENE 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.