

Numero unique de document : GT202015051
 Date document : 26/11/2015
 Direction : Direction de l'Evaluation
 Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
 Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2015-05

Séance du 26 novembre 2015 de 14h00 à 18h00 en salle 1

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT202015-04 du 17 septembre 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	<nom>	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml	Pour discussion
3.2	BISACODYL INOPHARM 5mg	Pour discussion
3.3	ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg	Pour discussion
3.4	IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg	Pour discussion
3.5	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU/CLEXNI 0,02 mg/3 mg ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU/CLEXNI 0,03 mg/3 mg	Pour discussion
3.6	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg SERTRALINE ARROW LAB 50 mg	Pour discussion
3.7	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, MEROPENEM ARROW LAB 1 g	Pour discussion
3.8	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml	Pour discussion
...		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
...		
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

Nom du dossier	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2mg/ml, collyre en solution en récipient unidose Laboratoire INVENT FARMA
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose.

Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence ARTELAC 1.6 mg/0.5ml, collyre en solution en récipient unidose des laboratoires CHAUVIN.

Aucune étude clinique n'a été versée. Le laboratoire démontre la similarité avec la référence par la comparaison des caractéristiques physicochimiques et rhéologiques.

Discussion au GTE du 22/05/2014

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté. De très nombreuses insuffisances sont rapportées, notamment en ce qui concerne la partie substance active. Ce dossier devrait comporter une partie 3.2.S complète. Un membre indique un manque d'information concernant le degré de substitution de la substance active qui représente une caractéristique structurale importante. Les bulletins d'analyse du producteur de la substance active indique un degré de substitution, ce même degré de substitution est mentionné par le fabricant du produit fini en section 3.2.P.2 toutefois, celui-ci n'est pas contrôlé.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il indique qu'une comparaison complète des paramètres pharmaceutiques a été réalisée (pH, viscosité, osmolalité, aspect visuel, coloration). Il précise également que le développement pharmaceutique a porté sur l'optimisation et la reproductibilité de la viscosité. Toutefois, il est mentionné l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité. La taille des gouttes n'a pas été étudiée et comparée avec celle de la spécialité de référence. Comme indiqué dans la discussion du précédent dossier, ce point bien que considéré comme non majeur pour ce collyre, aurait dû être abordé dans le développement galénique.

L'expert ponctuel indique également qu'il n'y a pas de holding time, ce point est critique pour ce type de produit qui peut se recontaminer très facilement. Par ailleurs, il précise que le point crucial pour garantir la qualité de ce médicament est la viscosité.

Un membre indique que l'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence.

QUESTIONS posées au GTE du 22/05/2014

Question posée 1

Afin de pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence, est-il nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose ?

Réponse du GTE :

Avis majoritaires

La majorité des membres présents juge qu'il est nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence.

Les substances actives ne peuvent être jugées similaires que si leurs qualités, sont similaires, par conséquent le degré de substitution entre les 2 hypromellose doit être le même pour pouvoir conclure à la similarité de la substance active entre le générique et la référence.

Le laboratoire devra démontrer la similarité du degré de substitution entre la substance active du générique et celui de la référence, le degré de substitution devra également être introduit dans la monographie de contrôle de la substance active.

Avis minoritaires

Deux personnes estiment qu'il n'est pas nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence.

La démonstration de la similarité de la viscosité et des autres paramètres pharmacotechniques entre le générique et la référence dans le développement galénique doivent permettre de s'assurer de la similarité des 2 médicaments.

Question posée 2

Les études comparant HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ? Cette question est posée indépendamment de la réponse à la question précédente sur le degré de substitution de la substance active.

Réponse du GTE :

Avis majoritaires

La majorité des membres présents juge que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence permettent de démontrer la similarité entre les deux produits, malgré l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité.

Toutefois, les membres demandent que la description et la validation de la mesure de la viscosité figure dans le dossier.

Avis minoritaires

Quatre personnes estiment que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence ne permettent pas de démontrer la similarité entre les deux produits.

L'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence. De plus, les informations concernant la méthode de mesure de la viscosité sont manquantes, or le développement galénique est basé sur l'optimisation de la viscosité.

Sur la base de l'avis du GTE, des questions ont été adressées au demandeur.

Le laboratoire dépose un dossier de réponse.

Question posée 1	La preuve de similarité du degré de substitution de l'hypromellose entre la spécialité générique et la spécialité de référence a-t-elle été apportée ?
Question posée 2	La description et la validation de la mesure de la viscosité sont-elles acceptables ?

Dossier (2)

	Nom du dossier	BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant Laboratoire INOPHARM
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire INOPHARM a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (3) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes à base de bisacodyl :

BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence DULCOLAX 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

Au plan pharmaceutique

La substance active fait référence à un CEP.

Le développement pharmaceutique traite les caractéristiques de la substance active et fournit une justification de la formulation et du choix du procédé de fabrication (notamment le triple enrobage).

La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée en dehors des 3 pH classiques car rien ne se dissout aux pH conventionnels. De plus, le facteur de similarité n'a pas été calculé.

Au plan biopharmaceutique

Aucune étude clinique n'a été déposée pour la raison suivante évoquée par le laboratoire : l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à effet local.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du bisacodyl, issues de la littérature et présentées dans le dossier montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM, sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml.

Même si ce produit agit exclusivement par un effet local, il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif.

Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée.

Discussion au GTE du 04/12/2014

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie cinétique du dossier.

Un résumé du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté.

Il est précisé que la substance active est micronisée.

La discriminance de la méthode de dissolution a été étudiée. L'étude des conditions sink a été réalisée à différents pH (7.2, 7.4 et 8) avec des quantités variables de laurilsulfate de sodium et les conditions de pH retenues sont pH 1.2 puis pH 7.2. Toutefois, un membre du groupe précise que le choix de la concentration de laurilsulfate n'est pas correctement justifié, les autres concentrations répondant également aux conditions sink. Un membre du groupe précise que le laboratoire justifie le choix de la concentration retenue pour une meilleure stabilité du dosage.

La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée sans calcul des facteurs de similarité, mais les conditions de dissolution retenues sont en dehors des 3 pH classiques où rien ne se dissout. Faut-il exiger dans ce cas le calcul de f2 ?

L'expert externe ponctuel indique que l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à administration locale et à effet local. Dans le dossier, les caractéristiques pharmacocinétiques de la littérature montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM (), sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml.

Ces concentrations sont parfaitement mesurables. Il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif. Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée. Il précise également que ce produit agissant exclusivement par un effet local et les effets indésirables listés dans le RCP de la spécialité de référence étant des effets locaux, l'intérêt d'une étude de bioéquivalence est discutable et il estime par conséquent qu'une exemption d'étude de bioéquivalence est acceptable.

Il est fait remarquer que le RCP de la référence mentionne un certain nombre d'interactions médicamenteuses (digitalique, hypokaliémant).

Plusieurs membres soulignent le fait que les effets notés pour la référence sont des effets locaux avec les concentrations systémiques décrites pour la référence. Si cette exposition systémique est augmentée, on ne peut pas avoir la certitude que seuls les mêmes effets locaux observés pour la référence seront observés pour le générique.

En cas d'absence d'étude de bioéquivalence, la question se pose donc de savoir si l'essai de dissolution est suffisamment bon pour distinguer une différence de libération entre la formulation du générique et celle de la référence.

Un membre du groupe indique que d'habitude on calcule les facteurs de similarité dans des conditions bien définies de pH. Si le facteur de similarité ne marche pas, il faut utiliser une autre méthode. Il précise également qu'avec les résultats présentés dans le dossier, le facteur de similarité ne peut pas être calculé, il faut avoir suffisamment de point pour le calculer.

Certains membres notent également que pour ce type de médicament à action locale, lorsqu'il y a un passage dans la circulation sanguine, les quantités présentes dans la circulation pourraient être un reflet de ce qui est disponible localement donc un reflet de l'efficacité du produit.

Sur la base de l'avis négatif du GTE, des objections majeures ont été notifiées au laboratoire portant notamment sur l'essai de dissolution et l'absence d'étude de bioéquivalence.

Dans son dossier de réponse, le laboratoire :

- pour démontrer la discriminance de la méthode de dissolution, réalise des enrobages de différentes épaisseurs entraînant des cinétiques de dissolution différentes.
- pour démontrer la similarité avec la référence, présente des profils comparés à pH 1,2 ; 4,5 et 7,7 après 2 heures en milieu acide. Il n'y a pas de dissolution ni de désagrégation dans tous les cas sauf à pH 7,2. Le laboratoire ne calcule pas de facteur de similarité.
- ne présente aucune étude clinique mais un argument pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence.

Question posée 1	Le choix de l'essai de dissolution est-il bien justifié ?
Question posée 2	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée (notamment en terme de profil de dissolution)?
Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence (ou de toute étude in vivo) est-elle acceptable ?

Dossier (3)

Nom du dossier	ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg, comprimé ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg, comprimé Laboratoires BAILLY CREAT et DU GOMENOL
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires BAILLY CREAT et DU GOMENOL ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes à base d'acide folique :

ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg, comprimé

ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg, comprimé

La spécialité de référence est SPECIAFOLDINE 5mg, comprimé des laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE. Plusieurs génériques de cette spécialité ont déjà été octroyés.

Cette demande d'AMM s'appuie sur l'approche « Biowaiver-BCS » de la ligne directrice européenne CPMP/EWP/QWP1401/98 Rev.1, pour démontrer l'équivalence des spécialités générique et de référence sur la seule base de données in vitro.

Au plan pharmaceutique

La substance active fait référence à un CEP.

La durée de conservation revendiquée pour le produit fini est de 3 ans. Elle est basée sur des résultats de lots fabriqués dans le cadre d'un autre produit.

Question posée 1	La qualité du produit fini est-elle démontrée ?
Question posée 2	La durée de stabilité revendiquée est-elle acceptable ?
Question posée 3	La demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur le concept BCS est-elle bien justifiée et documentée?

Dossier (4)

	Nom du dossier	IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg, comprimé Laboratoire PHARMAKI GENERICS
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité STROMECTOL 3 mg, comprimé des laboratoires MSD.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de générique de STROMECTOL 3 mg, comprimé.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude à dose unique 3 mg à jeun

Test: IVERMECTINE 3 mg, comprimé, issu d'un lot de taille industrielle.

Référence : STROMECTOL 3 mg, comprimé du laboratoire MSD en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 11 jours entre les deux séquences de traitement. De nombreux sujets ont été exclus de l'étude.

Les valeurs des I.C de l'Ivermectine B1a de tous les paramètres se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%, contrairement aux résultats de l'Ivermectine B1b.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, l'ivermectine

Cette substance active est pratiquement insoluble dans l'eau et appartient à la classe IV BCS. Une seule norme granulométrique (d10) a été fixée.

Question posée 1	La norme granulométrique en substance active est-elle acceptable ?
Question posée 2	La bioéquivalence est-elle démontrée entre la spécialité de référence et la spécialité générique ?

Dossier (5)

	Nom du dossier	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé Laboratoire MEDIPHA SANTE
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités :

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités suivantes :

JASMINELLE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

JASMINE 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé sécable

des laboratoires Bayer Santé.

La demande initiale a été examinée par le GTMG 214 du 18 octobre 2012. A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

- Une étude à dose unique (0,02 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé, dont la taille de lot est de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,02 mg/3 mg, du laboratoire Schering en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

- Une étude à dose unique (0,03 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé, dont la taille de lot est de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,03 mg/3 mg, du laboratoire Schering en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

Ainsi, sur le plan biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :

Conformément aux dispositions de la note explicative sur les essais de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV01) et de la note explicative sur la validation des méthodes bioanalytique (EMEA/CHMP/EWP/199217/2009), la méthode de dosage dans les milieux biologiques doit être validée. La réanalyse de 20% des échantillons est à réaliser et la stabilité des échantillons jusqu'à leur réanalyse est à démontrer.

A défaut, une nouvelle étude de bioéquivalence est à fournir.

Le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).

Ce dossier a été discuté au Groupe de Travail Externe 2015-003 du 17 septembre 2015.

Cependant, une nouvelle discussion sur l'acceptabilité d'absence d'ISR est nécessaire en présence d'inspecteur de la Direction d'Inspection en charge de l'inspection des études de bioéquivalence (notamment sur la partie analytique).

Question posée	La justification de l'absence des ISR est-elle acceptable ?
-----------------------	---

Dossier (6)

Nom du dossier	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule Laboratoire ARROW GENERIQUE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule et SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule

Il s'agit d'une demande générique des spécialités ZOLOFT 25 mg, gélule et ZOLOFT 50 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.

Les dosages sont homothétiques.

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, le chlorhydrate de sertraline, fabriquée par un site en Inde.

La substance active a un polymorphisme, celui utilisé est le polymorphe I.

A l'appui de la demande, une étude de bioéquivalence a été réalisée en dose unique à jeun, dose de 50 mg. Elle compare :

Test: Sertraline 50 mg gélule, dont la taille de lot est inférieure à 100 000 gélules.

Référence : ZOLOFT 50 mg, gélule, du laboratoire PFIZER en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 17 jours entre les deux séquences de traitement.

Le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).

De plus, le laboratoire demande une exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg et fournit des argumentaires sur la linéarité au-delà de 50 mg. De même, des essais de dissolution comparative ont été réalisés à pH 4,5, milieu dans lequel la sertraline est plus soluble. Cependant, aucun autre milieu n'a été étudié.

Ce dossier a été discuté au Groupe de Travail Externe 2015-003 du 17 septembre 2015.

Cependant, une nouvelle discussion sur l'acceptabilité d'absence d'ISR est nécessaire en présence d'inspecteur de la Direction d'Inspection en charge de l'inspection des études de bioéquivalence (notamment sur la partie analytique).

Question posée	L'absence d'ISR est-elle correctement justifiée ?
----------------	---

Dossier (7)

Nom du dossier	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion Laboratoire ARROW GENERIQUES
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUES a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion. Les spécialités de référence sont MERONEM 500 mg, poudre pour solution injectable et MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable des laboratoires ASTRAZENECA.

Le dossier a été discuté en GTE de septembre 2015. La vérification de certaines données entre la partie développement et la partie stabilité s'est avérée nécessaire.

Suite à l'analyse de ces données et la comparaison faite avec la spécialité de référence, une discussion sur la durée de conservation après ouverture semble nécessaire.

A noter, le libellé de la section 6.3 durée de conservation du RCP revendiqué pour le générique est le suivant :
2 ans

Après reconstitution:

Administration injection bolus intraveineux

Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de **l'eau pour préparation injectable** à une concentration finale de 50 mg/ml.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'une solution prête pour l'injection d'un bolus a été démontrée pendant **3 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C) ou 8 heures à température ambiante contrôlée (2-8°C).**

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Administration par perfusion intraveineuse

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de glucose à 5 % pour perfusion à une concentration finale de 1 - 20 mg/ml.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'une solution pour perfusion préparée en utilisant une solution de **chlorure de sodium à 0,9%** a été démontrée pendant **6 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C) ou 12 heures à température ambiante contrôlée (2-8°C)**.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement dans la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée de MEROPENEM ARROW LAB en **glucose (dextrose) solution à 5%** doit être utilisée **immédiatement, soit dans les 30 minutes suivant la reconstitution**.

Alors que le libellé de la section 6.3 durée de conservation du RCP de la référence est le suivant :

4 ans.

Après reconstitution :

Administration d'injection intraveineuse par bolus

Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le médicament dans de **l'eau pour préparation injectable** pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée pour une injection par bolus a été démontrée pendant **3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 12 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Administration par perfusion intraveineuse

Une solution pour perfusion est préparée en diluant le médicament dans soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion soit une solution de glucose à 5% (dextrose) pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg/ml.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion reconstituée en utilisant une **solution de chlorure de sodium à 0,9%** pour perfusion a été démontrée pendant **3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée de ce médicament dans une solution de **glucose 5% (dextrose)** doit être utilisée **immédiatement**.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être congelées.

Question posée

Les durées et conditions de conservation proposées pour la solution après reconstitution dans différents solvants pour une utilisation en injection IV par bolus ou par perfusion, est-elle acceptable ?

Dossier (8)

Nom du dossier	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable Laboratoire PHARMADYNE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire PHARMADYNE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable et OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable.

Les spécialités de référence sont OXYNORM 50 mg/ml, solution injectable et OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable des laboratoires MUNDIPHARMA.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active.

Le procédé de fabrication du produit fini fait appel à une stérilisation terminale (121°C, 20 minutes).

Question posée 1	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?
Question posée 2	La preuve de la qualité du produit fini est-elle apportée ?