

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

Rapport public d'évaluation

GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé

GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : MERCK GENERIQUES

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

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>granisetron (chlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>1 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MERCK GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 07/08/2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire MERCK GENERIQUES pour la spécialité GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé. GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé est indiqué en prévention des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé est un générique de Kytril 1 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par ROCHE. Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est Kytril 1 mg, comprimé pelliculé commercialisé par ROCHE en Angleterre, de composition identique à la spécialité de référence en France. 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

GRANISETRON MERCK, 1 mg, se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 1 mg de granisetron (chlorhydrate de). Les excipients du noyau sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phtalate d'hypermellose, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. Les excipients du pelliculage sont : OPADRY blanc (hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, polysorbate 80). GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé est conditionnée dans des boîtes de 2, 10 ou 14 comprimés sous plaquette thermoformée de 1 comprimé (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le chlorhydrate de granisetron est décrit à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (Documentation Confidentielle sur la Substance Active) est utilisée.

Le chlorhydrate de granisetron est facilement soluble 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

GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé 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 sans précaution particulière 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

Bref descriptif de l'étude de bioéquivalence :

- L'essai fourni a été réalisé d'Août à octobre 2003.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Une dose unique à jeun de 1 mg a été administrée (soit 1 comprimé dosé à 1 mg).
- Le monitoring des concentrations plasmatiques a été réalisé pendant 48 heures et une période de wash-out de 14 jours a été respectée entre les deux séquences de traitement.
- 70 volontaires sains ont été inclus dont 66 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Granisétron 1 mg, comprimé, issu du lot n° G3001 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Kytril 1 mg, comprimé commercialisé par Roche au Royaume-Uni issu du lot n° X3764 et de formule identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique du granisétron et de son métabolite 7-hydroxy est une LC-MS-MS. Cette technique est 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 $AUC_{0-\infty}$ (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].

Conclusions :

Les résultats établissent la bioéquivalence entre la spécialité générique proposée et le comparateur utilisé.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

GRANISETRON MERCK, 1 mg, comprimé pelliculé est générique de Kytril 1 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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