

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

Rapport public d'évaluation

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé

ONDANSETRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATE

Titulaire d'AMM : Société VENIPHARM

Date du RAPPE : 28 novembre 2008

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>ONDANSETRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>8 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>Société VENIPHARM</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 04 juin 2008 l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à la Société VENIPHARM pour la spécialité ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé.

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour les :

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.*
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant.*
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte*

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par le Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZOFRAN 8 mg, comprimé commercialisé par les Laboratoires GLAXO WELLCOME 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

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 8 mg d'ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté.

Les excipients sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé est conditionné dans des plaquettes thermoformées (polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) ou film thermosoudé (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" est utilisée.

Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté est assez 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

ONDANSETRON VENIPHARM 8 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 précautions particulières 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

A l'appui de cette demande un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 8 mg a été versé.

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé de Mars à Juillet 2000.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.

Dose unique à jeun 8 mg (soit 1 comprimé dosé à 8 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 14 heures et une période de wash-out d'au moins 5 jours entre les deux séquences de traitement.

30 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Ondansétron 8 mg, comprimé pelliculé. Ces comprimés sont issus du lot n° CP01, dont la taille est de 291 970 unités.

Produit de référence :

ZOFRAN 8 mg, comprimé, commercialisé par le Laboratoire GLAXO WELLCOME en Espagne. Ces comprimés sont issus du lot NIIG dont la formule est identique à celle de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée 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-∞} (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 obtenus établissent la bioéquivalence entre le générique proposé et le comparateur utilisé.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ONDANSETRON VENIPHARM 8 mg, comprimé pelliculé est générique de ZOPHREN 8 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.