

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

Rapport public d'évaluation

ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé

CHLORHYDRATE D'ONDANSETRON DIHYDRATE

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

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>CHLORHYDRATE D'ONDANSETRON DIHYDRATE</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>4 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure :	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 7 novembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ZYDUS FRANCE pour la spécialité ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé.

La spécialité ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé est indiquée dans la :

-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 ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par GLAXOSMITHKLINE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZOPHREN 8 mg, comprimé commercialisé en France par GLAXOSMITHKLINE.

Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est acceptable pour ce type d'application.

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

2.1 Introduction

ONDANSETRON ZYDUS 4 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 4 mg D'ONDANSETRON.

Les excipients sont : lactose anhydre, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage : opadry jaune 03B82943 :hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172)

ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) .

2.2 Principe actif

Le CHLORHYDRATE D'ONDANSETRON DIHYDRATE est décrit à la Pharmacopée Européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

Le CHLORHYDRATE D'ONDANSETRON DIHYDRATE 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 ZYDUS 4 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, 1 an, 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'essai fourni :

- *L'essai fourni a été réalisé de juin à septembre 2006*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 8 mg (soit un comprimé dosé à 8 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus ; 35 sujets ont fini l'étude et ont été analysés.*
- *Un tableau du timing exact est versé, ainsi que tous les effets secondaires et déviations.*

Les conditions de réalisation de la partie clinique ont suivi les BPC.

Les produits comparés :

Produit test :

ONDANSETRON 8 mg, comprimés pelliculés. Ces comprimés sont issus du lot n° ME4011 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

ZOPHREN 8 mg, comprimés commercialisés par GLAXOSMITHKLINE en France et issus du lot n° B144436 (expiration septembre 2007) qui est la spécialité de référence française.

Analytique :

La méthode utilisée pour le dosage plasmatique de l'ondansetron est une 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 :

Les résultats de cet essai démontrent la bioéquivalence entre les deux spécialités comparées (dosées à 8 mg).

Ces conclusions peuvent être extrapolées au comprimé dosé à 4 mg, dans la mesure où :

- les formules des comprimés à 4 mg et 8 mg sont homothétiques,*
- la cinétique de l'ondansétron est linéaire dans l'intervalle de dose 4-8mg.*

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ONDANSETRON ZYDUS 4 mg, comprimé pelliculé est générique de ZOPHREN 4 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.