

Numéro unique de document : GT202014061  
 Date document : 04/12/2014  
 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° 2014-06

Séance du 04 décembre 2014 de 13h30 à 18h00 en salle A012

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT202014-05 du 4 septembre 2014	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	<nom>	
2.2	<nom>	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA	Pour discussion
3.2	BISACODYL INOPHARM 5mg	Pour discussion
3.3	LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg	Pour discussion
3.4	MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2%	Pour discussion
3.5	CANTINUNIDA 13.3mg/24heures	Pour discussion
3.6	ROSUVASTATINE BIOGARAN	Pour discussion
3.7	CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5%	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	GLATSYN 20 mg / ml	Pour discussion
4.2	<nom>	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Dossier (1)

	<b>Nom du dossier</b>	GLATSYN 20 mg / ml, solution injectable en seringue préremplie / SYNTHON BV
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Le laboratoire SYNTHON BV a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité GLATSYN 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie dans le cadre d'une procédure décentralisée avec les Pays-Bas en tant que RMS.

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie des laboratoires TEVA PHARMA.

L'acétate de glatiramère est issu d'une synthèse peptidique aléatoire à partir d'un mélange de 4 acides aminés : tyrosine, glutamine, alanine, lysine.

Compte tenu de la structure de la substance active qui est mal définie, la similarité avec la spécialité de référence est à discuter.

<b>Question posée 1</b>	Les données pharmaceutiques, biologiques et non cliniques versées permettent-elles de conclure à la similarité entre GLATSYN et le médicament de référence ?
<b>Question posée 2</b>	Si oui, les méthodes de contrôle sont-elles suffisantes pour détecter toute déviation relative à la similarité ?

## Dossier (2)

	<b>Nom du dossier</b>	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose ; FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose CLL PHARMA
	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 CLL Pharma a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités :

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport aux spécialités de référence:

SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose des laboratoires GLAXOSMITHKLINE.

Le statut générique est revendiqué.

La partie clinique du dossier ne présente aucune étude clinique/pK réalisée avec la spécialité CLL Pharma.

Le laboratoire revendique la conformité de son produit aux critères définis dans le texte de recommandations européen CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. pour déroger à la réalisation d'études cliniques servant à établir l'équivalence thérapeutique avec le produit princeps.

La demande initiale a été examinée par le GTMG n°214 du 18 octobre 2012. Elle a également été examinée par un expert thérapeutique.

A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

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

- *Le dispositif de CLL n'est pas issu de la fabrication du produit princeps Seretide (GSK). En l'absence d'étude clinique, le dossier fondé sur les tests in vitro n'apporte pas d'expérience in vivo lors d'une utilisation par les patients traités dans les conditions réelles d'emploi qui permettrait d'étayer la fiabilité et le bon fonctionnement du système fabriqué par CLL de la première à la dernière dose (60 doses). Le laboratoire devra vérifier par les tests adaptés la fiabilité du dispositif notamment absence de grippage ou blocage du système, absence de fuite de poudre lors de la manipulation, etc... du premier au dernier déclenchement de l'appareil (60 doses) afin d'établir la similarité avec le produit de référence.*
- *De plus, le profil comparatif des fines particules (FPD) étant un élément déterminant en termes de déposition pulmonaire et donc d'efficacité et de sécurité, le laboratoire devra fournir les données comparatives du profil de distribution des fines particules (FDP) des produits CLL par rapport au princeps de dosage correspondant.*

De même, sur le plan pharmaceutique, de nombreuses questions ont été notifiées au laboratoire (notamment sur la structure de l'impureté H et sur la durée de conservation du produit fini revendiquée).

Dans son dossier de réponse, le laboratoire a modifié le dispositif d'inhalation. Il affirme que seule la partie externe du dispositif servant de couverture pour la protection de l'embout buccal a été modifiée et que les parties internes du dispositif contenant la poudre jusqu'à l'embout buccal ne sont pas modifiées par rapport à la présentation initiale.

Les motifs de ce changement d'après le laboratoire seraient une meilleure maniabilité du dispositif pour le patient.

Néanmoins, en l'absence d'étude clinique la prétendue amélioration n'est pas vérifiée d'autant qu'avec la référence SERETIDE DISKUS il n'a pas été signalé de difficulté de manipulation de cet ordre.

Le laboratoire a réalisé de nouvelles mesures in vitro qui s'inscrivent dans les parties pharmaceutiques du dossier.

Module 3.2.P.2.4.3. Test de mesure d'uniformité de la dose délivrée et de la masse des particules fines sur des lots supplémentaires : comparaison de la dose délivrée et de la fraction de fines particules entre le produit et le princeps.

Module 3.2.P. 2.4.5. Déposition de poudre dans l'embout buccal

Module 3.2.P.2.4.8. Test de robustesse par la méthode du «laisser tomber».

Module 3.2.P.2.4.9. Étude comparative de robustesse et de performance du dispositif d'inhalation.

Par ailleurs, le laboratoire fournit une série de réponses aux questions posées sur le plan pharmaceutique.

<b>Question posée 1</b>	Le produit satisfait-il à tous les critères définis dans la note explicative européenne sur les produits inhalés CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. pour être exonéré des études cliniques ?
<b>Question posée 2</b>	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée?
<b>Question posée 3</b>	La démonstration de la structure de l'impureté H est-elle satisfaisante ?
<b>Question posée 4</b>	La durée de conservation proposée de 2 ans avec la mention « A conserver à une température inférieure à 30°C est-elle acceptable ?

### Dossier (3)

<b>Nom du dossier</b>	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 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.

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

### Dossier (4)

<b>Nom du dossier</b>	LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg, comprimé pelliculé 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 LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg, comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé des laboratoires PFIZER HOLDING France.

### **Au plan biopharmaceutique**

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 600 mg a été versée.

Elle compare le produit test Linezolid 600 mg au médicament de référence Zyvoxid 600 mg, Pharmacia GmbH. dont la formule est identique à la référence française.

### **Au plan pharmaceutique**

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active linezolid fabriquée par un producteur en Inde (site de fabrication et de micronisation de la SA).

La substance active présente un polymorphisme : formes I, II et III.

La spécialité de référence correspond à la forme II, la forme la plus stable.

Le laboratoire Pharmaki Generics indique que la forme II est protégée par un brevet et ne peut donc pas être utilisée.

Le laboratoire a choisi la forme III précisant que celle-ci est plus stable que la forme I.

Le développement pharmaceutique explique que des artifices (ajout de trois desintégrants) ont été utilisés afin de stabiliser la formulation.

La stabilité du polymorphe est un point critique du dossier. Le polymorphisme pouvant avoir un impact sur la stabilité du produit fini, mais également sur la solubilité de la substance active et donc sur la bioéquivalence.

<b>Question posée 1</b>	Les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont-elles bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité) ?
<b>Question posée 2</b>	Les éventuelles différences entre les 2 formes polymorphiques peuvent-elles avoir des conséquences sur la biodisponibilité ?
<b>Question posée 3</b>	La preuve de la stabilité de la substance active (linezolid) est-elle apportée ?
<b>Question posée 4</b>	La qualité de la substance active (notamment en termes d'impuretés) est-elle apportée ?
<b>Question posée 5</b>	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant (notamment pour maîtriser tout éventuel problème lié au polymorphisme) ?
<b>Question posée 6</b>	La validation du procédé de fabrication est-elle démontrée ?
<b>Question posée 7</b>	La stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) est-elle démontrée ?
<b>Question posée 8</b>	Le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence est-il représentatif (notamment en termes de la composition en forme polymorphique) ?
<b>Question posée 9</b>	Conformément au point 4.1.2 de la Note explicative sur les essais de bioéquivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1, la taille du lot test de bioéquivalence doit être au moins égale à 10% de la taille industrielle ou 100 000 unités. La taille du lot test, inférieure à 100 000 comprimés est-elle acceptable ?

## Dossier (5)

	<b>Nom du dossier</b>	MUPIROCINE GENODEX 2%, pommade MUPIROCINE SG-PHARM 2%, pommade MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2%, pommade SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT
	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 SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

MUPIROCINE GENODEX 2 %, pommade  
 MUPIROCINE SG-PHARM 2 %, pommade  
 MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2 %, pommade

Il s'agit d'une demande hybride - non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence MUPIDERM 2 %, pommade des laboratoires ALMIRALL.

Sur le plan pharmaceutique, il est à noter :

- Une surcharge de 10% en substance active prévue dans les lots de taille industrielle : pour le demandeur ce surdosage serait justifié par les résultats de stabilité et par les résultats d'analyse du produit de référence qui laissent supposer une surcharge d'environ 10%.
- Une dégradation importante du produit fini en stabilité corrélée à une augmentation du taux des impuretés à péremption.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé des comparaisons physico-chimiques, pharmacotechniques et rhéologiques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée réalisées sur cellules de Franz visant à démontrer la similarité de sa spécialité avec la référence.

<b>Question posée 1</b>	Le surdosage de 10 % en substance active à la fabrication est-il justifié et acceptable ?
<b>Question posée 2</b>	Les spécifications des impuretés à péremption sont- elles justifiées et acceptables ?
<b>Question posée 3</b>	Les études sur cellules de Franz démontrent-elles la similarité de la perméation cutanée entre les deux spécialités ?
<b>Question posée 4</b>	L'ensemble des données fournies démontre-t-il la similarité entre les deux spécialités ?

## Dossier (6)

	<b>Nom du dossier</b>	CANTINUNIDA 4.6mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 9.5mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 13.3mg/24heures, dispositif transdermique Laboratoires 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 les spécialités suivantes à base de rivastigmine :

CANTINUNIDA 4.6mg/24heures, dispositif transdermique  
CANTINUNIDA 9.5mg/24heures, dispositif transdermique  
CANTINUNIDA 13.3mg/24heures, dispositif transdermique

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

EXELON 4.6mg/24heures, dispositif transdermique  
EXELON 9.5mg/24heures, dispositif transdermique  
EXELON 13.3mg/24heures, dispositif transdermique  
des laboratoires NOVARTIS EUROPHARM.

Il s'agit de dispositifs transdermiques matriciels avec des formules homothétiques pour les différents dosages en fonction de la surface du patch.

Certains excipients sont communs entre les spécialités génériques et la spécialité de référence.

Des essais comparatifs de dissolution entre les génériques et la référence ont été fournis. Toutefois, aucune étude de passage transdermique sur cellule de diffusion (type Franz) n'a été versée. Il est à noter que l'analyse résiduelle de rivastigmine après application in vivo des patchs pendant 24heures montre une libération plus importante du générique (126% par rapport à la référence).

### Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées.

1. An open-label, single application, randomized, three period, sixsequence, three treatment, crossover, comparative bioavailability study.
2. An open-label, multiple applications, randomized, two periods, two treatments, two sequences, crossover, patch adhesion and comparative bioavailability study.

Elles comparent :

Test : RIVASTIGMINE MYLAN 9,5 mg/24 heures (identique à CANTINUNIDA), lot de taille industrielle.

Référence : EXELON 9,5 mg/24 heures dont la formule est identique à la référence française.

Les résultats montrent la bioéquivalence entre les formulations testées.

### Question posée 1

Les spécifications de l'essai de dissolution sont-elles justifiées et acceptables ?



<b>Question posée 2</b>	Faut-il exiger une étude comparative de passage transdermique sur cellules de diffusion (type Franz) entre les 2 dispositifs transdermiques malgré la présence d'études de bioéquivalence?
<b>Question posée 3</b>	Le développement pharmaceutique est-il suffisant ? Apporte-t-il la preuve de la similarité entre le générique et la référence ?
<b>Question posée 4</b>	Compte tenu des résultats de l'étude de dissolution comparative avec la référence (facteur de similarité <50), l'extrapolation des résultats de l'étude de bioéquivalence avec le dispositif transdermique 9.5mg/24heures vers les autres dosages (notamment le dosage plus élevé 13.3mg/24heures) est-elle acceptable ?

## Dossier (7)

	<b>Nom du dossier</b>	ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé BIOGARAN
	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 BIOGARAN a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes:

ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé  
ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé  
ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé

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

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé  
CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé  
CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé  
des laboratoires ASTRAZENECA.

La substance active de la référence est un sel de calcium de la rosuvastatine.

La spécialité générique se présente sous un autre sel. Toutefois la quantité de la rosuvastatine (fraction thérapeutique) est identique.

Le dossier fait référence à l'ASMF du producteur de la substance active.

### **Au plan biopharmaceutique**

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 20 mg a été versée.

Elle compare :

Test : Rosuvastatine Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé, lot de taille industrielle

Référence : CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé des laboratoires AstraZeneca, France.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

56 sujets ont été inclus. Les sujets n° 14 et 39 ont été sortis de l'étude. Des raisons personnelles ont été évoquées par le sujet n°14 tandis qu'aucune justification n'est retrouvée pour le n°39.

La technique utilisée est décrite et validée. Les résultats d'ISR et de l'effet matrice sont corrects.

Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations se situent au sein de l'intervalle de référence 80%-125%.

Les 3 dosages sont homothétiques et la cinétique est linéaire entre 5 et 20 mg. Aucune étude n'a été fournie avec les autres dosages.

Le développement pharmaceutique est confus et insuffisant.

<b>Question posée 1</b>	La qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) est-elle apportée ?
<b>Question posée 2</b>	Le développement pharmaceutique est-il bien conduit ? Apporte-t-il la preuve de la qualité du produit ?
<b>Question posée 3</b>	L'exclusion non justifiée du sujet 39 modifie-t-elle les conclusions de l'étude de bioéquivalence ?

## Dossier (8)

<b>Nom du dossier</b>	CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H2 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H3 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H4 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide Laboratoire LIBERTY PHARMA
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 LIBERTY PHARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes:

CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H2 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H3 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H4 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence RHINATHIOL EXPECTORANT CARBOCISTEINE 5% ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide des laboratoires SANOFI France.

Les excipients utilisés dans la spécialité proposée sont différents de ceux utilisés dans la spécialité de référence :

Composition qualitative de la spécialité examinée : Gomme xanthane, saccharine sodique, maltitol liquide, éthanol à 96%, arôme caramel, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Composition qualitative de la spécialité de référence : glycérol, caramel en poudre, saccharine sodique, hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique, eau purifiée.

L'éthanol, (excipient à effet notoire) est utilisé dans la formulation proposée comme conservateur. Cependant, cet excipient est connu pour son influence sur l'absorption des principes actifs. Or, aucune donnée n'est fournie sur les éventuelles conséquences de son utilisation sur l'absorption de la carbocistéine sachant qu'aucune étude de bioéquivalence n'est fournie.

### Question posée

L'exonération de l'étude de bioéquivalence avec la spécialité de référence est-elle acceptable alors que la spécialité générique renferme de l'éthanol (contrairement à la référence) ?