

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

Rapport public d'évaluation

***CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg,
comprimé pelliculé***

CLARITHROMYCINE

Titulaire d'AMM : MYLAN SAS

Date du RAPPE : 28 janvier 2009

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>Clarithromycine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>500 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN SAS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 13 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN SAS. pour la spécialité CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé.

Les indications de CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.*
- exacerbations des bronchites chroniques.*
- pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteurs de risque,*
 - sans signes de gravité clinique,*
 - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.**En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.**
- en association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé), et à un anti-sécrétoire, éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.*
- au traitement curatif des infections à Mycobacterium avium chez les patients infectés par le VIH (cf. Mises en garde).*

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par ABBOTT FRANCE S.A.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est KLARICID 500 mg commercialisé ABBOTT au Royaume-Uni 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

CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 500 mg de clarithromycine.

Les excipients sont Les excipients sont : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, povidone excipient K29/K32, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, stéarate de magnésium.

Composition de l'OPADRY jaune : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, propylène glycol, hypromellose, vanilline, jaune de quinoléine.

CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé est conditionné dans en plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Clarithromycine est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Clarithromycine est pratiquement insoluble 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

CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 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, 2 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

Au plan biopharmaceutique

Un essai de bioéquivalence est versé dans la documentation fournie.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Avril-Juin 2002.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisés.*
- *Dose unique à jeun (500 mg soit un comprimé).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 30 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *40 volontaires sains ont été inclus dont 35 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé Clarithromycine Genpharm 500 mg, issu du lot n° CU88B2 dont la taille est représentative de la future production industrielle.

Produit de référence :

Comprimé KLARICID 500 mg, issu du lot 82237VA commercialisé ABBOTT au Royaume-Uni dont la formule est similaire à la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-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].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé est générique de ZECLAR 500 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.