

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

Rapport public d'évaluation

*SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA
1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible*

SPIRAMYCINE et METRONIDAZOLE

Titulaire d'AMM : CLL PHARMA

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la Directive Européenne 2001/83/CE.</i>
Principe(s) actif(s)	<i>SPIRAMYCINE et METRONIDAZOLE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé dispersible</i>
Dosage (s)	<i>1,5 M.U.I./250 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>CLL PHARMA</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 septembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire CLL PHARMA pour la spécialité SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible.

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible est indiqué dans le traitement curatif des infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes, et le traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible est un générique de BIRODOGYL, comprimé pelliculé commercialisé en France par LABORATOIRES AVENTIS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est BIRODOGYL 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé pelliculé commercialisé par LABORATOIRES AVENTIS 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

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg se présente sous forme de comprimé dispersible contenant 1,5 M.U.I. de SPIRAMYCINE et 250 mg de METRONIDAZOLE. Les excipients sont : povidone, croscarmellose sodique, polysorbate 20, cellulose microcristalline, aspartame, saccharinate de sodium, arôme menthe, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, eau purifiée.

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principes actifs

SPIRAMYCINE est décrit à la Pharmacopée Européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

METRONIDAZOLE est décrit à la Pharmacopée Européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

SPIRAMYCINE est peu soluble dans l'eau.

METRONIDAZOLE est peu soluble dans l'eau.

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité des principes actifs. 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 de chaque principe actif.

2.3 Produit fini

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé proposé est versé dans la documentation fournie.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé d'Octobre 2001 à Janvier 2002.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun, un comprimé soit (1.5 MUI de Spiramycine et 250 mg de metronidazole).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*

- 24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

BI SPIRA METRO 1.5 MUI/ 250 mg, comprimé dispersible, identique à Spiramycine Metronidazole DCI PHARMA. Ces comprimés sont issus du lot n° PG261 (lot mis en stabilité) fabriqué en Décembre 2000 (Expiration : Décembre 2001). Taille > 100 000 unités.

Produit de référence :

BIRODOGYL 1.5 MUI/250 mg, comprimé pelliculé fabriqué par Aventis en France, issus du lot n°60 fabriqué en Mars 2001 (Expiration : Mars 2003).

Analytique :

Lors de cette étude, les analytes suivants ont été explorés : Métronidazole et Hydroxy-métronidazole pour le premier principe actif et Spiramycine forme 1, forme 2 et forme 3 pour le deuxième principe actif.

La technique utilisée pour le dosage plasmatique du Métronidazole et métabolite est une HPLC avec détection UV. Cette technique est clairement décrite et validée.

La technique utilisée pour le dosage plasmatique des trois formes de Spiramycine 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].

Commentaires :

Les résultats présentés ci-dessus montrent la bioéquivalence entre les deux produits comparés. Les résultats obtenus avec le métabolite hydroxylé du métronidazole ainsi que ceux obtenus pour la spiramycine forme 1 vont dans le même sens.

Conclusion :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre le générique proposé et la référence française (Birodogyl).

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE DCI PHARMA 1,5 M.U.I./250 mg, comprimé dispersible est générique de BIRODOGYL, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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