

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

Rapport public d'évaluation

*CLARITHROMYCINE SANDOZ 250 mg,
comprimé pelliculé*

CLARITHROMYCINE

Titulaire d'AMM : SANDOZ

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>clarithromycine</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>250 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANDOZ</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 23 juillet 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire Sodephar pour la spécialité Clarithromycine Sandoz 250 mg, comprimé pelliculé. Le titulaire actuel de l'Autorisation de Mise sur le Marché est le laboratoire SANDOZ.

Clarithromycine Sandoz est indiqué pour le traitement :

- Des angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Des surinfections des bronchites aiguës.
- Des 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.

- Des infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Des infections stomatologiques.
- Le traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH

Clarithromycine Sandoz est un générique de ZECLAR 250 mg, comprimé enrobé commercialisé en France par ABBOT.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est KLARICID 250 mg, comprimés commercialisé par ABBOTT au Royaume-Uni, de composition identique à la spécialité de référence en France

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

Clarithromycine Sandoz se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 250 mg de clarithromycine

Les excipients du noyau sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre

Les excipients du pelliculage sont : OPADRY jaune et OPADRY clair [hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), oléate de sorbitan, vanilline, propylène glycol, jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171)].

Clarithromycine Sandoz est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) de 10, 14, 16, 30 ou 60 comprimés.

2.2 Principe actif

La clarithromycine est décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (Documentation Confidentielle sur la Substance Active) est utilisée.

La 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 Sandoz 250 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 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'étude fournie

- L'essai fourni a été réalisé en Mai-Juin 2003.
- Le schéma expérimental suivi est classique : *cross-over* 2 bras randomisé.
- Dose unique de 250 mg est administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 250 mg).
- Un monitoring des concentrations plasmatiques a été réalisé pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours a été respectée entre les deux séquences de traitement.
- 36 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude et ont analysés.

Les produits comparés

Produit test :

Clarithromycine 250 mg, comprimé, issu du lot n° 41 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

KLARICID 250 mg, comprimé, ABBOTT Royaume-Uni, issu du lot n° 83616 VA et de formule identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la clarithromycine ainsi que son métabolite hydroxylé 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].

Conclusion :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre la spécialité générique proposée et le produit de référence utilisé.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de Clarithromycine Sandoz 250 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

Clarithromycine Sandoz 250 mg, comprimé pelliculé est générique de Zeclar 250 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.