

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

Rapport public d'évaluation

*AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg,
comprimé pelliculé*

AZITHROMYCINE

**Titulaire d'AMM :
LABORATOIRE RPG-RANBAXY
PHARMACIE GENERIQUES**

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/C</i>
Principe(s) actif(s)	<i>azithromycine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>250 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>LABORATOIRE RPG-RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 21 mai 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire LABORATOIRE RPG-RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé.

AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour le traitement de certaines infections bactériennes à germes sensibles.

AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par Pfizer.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ULTREON 600 mg commercialisé par Pfizer en Allemagne, de formule homothétique à la spécialité de référence en France, ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé.

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

AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 250 mg d'azithromycine.

Les excipients sont : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, hydrogénophosphate de calcium anhydre, hydroxyde de magnésium, croscarmellose sodique et L- hydroxypropylcellulose. Le pelliculage est constitué de : opadry blanc 02K58849 (dioxyde de titane (E171), talc, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose).

AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé est conditionnée dans des plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium ou PVC/PCTFE/Aluminium).

2.2 Principe actif

L'azithromycine est décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

L'azithromycine 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

AZITHROMYCINE RANBAXY 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, 18 mois.

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

A l'appui de cette demande un essai de bioéquivalence réalisé avec un comprimé dosé à 600 mg est proposé.

L'essai fourni a été réalisé en Juin-Août 2005.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.

Dose unique à jeun de 600 mg (soit 1 comprimé dosé à 600 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.

46 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Azithromycine RANBAXY 600 mg comprimé issu du lot n° 151 1883 dont la taille est de 150 000 comprimés.

Produit de référence :

ULTREON 600 mg, fabriqué par Pfizer en Allemagne et issu du lot 710010 dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de l'Azithromycine a été réalisé au moyen d'une technique 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) et des AUC_{0-∞} (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 – 1,25].

Conclusions/Commentaires :

Compte-tenu que l'action pharmacodynamique des macrolides dépend plus de l'AUC que de la C_{max} les résultats obtenus sur l'AUC établissent la bioéquivalence entre la spécialité générique et le comparateur utilisé.

Ces conclusions peuvent être extrapolées au dosage 250 mg car celui-ci est homothétique au comprimé 600 mg testé.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé est générique de ZITHROMAX 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.