

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

Rapport public d'évaluation

CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé

CEFIXIME

Titulaire d'AMM : Société TEVA CLASSICS

Date du RAPPE : 28 novembre 2008

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>CEFIXIME</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>200 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>Société TEVA CLASSICS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 28 mai 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à la Société TEVA CLASSICS pour la spécialité CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé.

CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé est réservé à l'adulte et est limité aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment indiqué dans les traitements :

- Surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,*
- Pneumopathie d'allure bactérienne,*
- Sinusites et otites aiguës,*
- Pyélonéphrites aiguës sans uropathie,*
- Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites,*
- Urétrite gonococcique masculine.*

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

CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé est un générique de OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par les laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est SUPRAX 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé par AVENTIS au Royaume-Uni de formule identique à OROKEN 200 mg, comprimé.

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

CEFIXIME TEVA 200 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 200 mg de CEFIXIME.

Les excipients sont hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, opadry blanc Y-1-7000 (macrogol 400, dioxyde de titane (E 171), hypromellose)

CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Céfixime est peu soluble 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

CEFIXIME TEVA 200 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 conditions 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

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 200 mg a été versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé en septembre-octobre 2006.

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

Dose unique de 200 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 200 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

28 volontaires sains ont été inclus et 26 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés pelliculés CEFIXIME 200 mg, issus du lot n° E6017 dont la taille est de 150 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés pelliculés SUPRAX 200 mg commercialisés par AVENTIS au Royaume-Uni (lot n° 279) et dont la composition qualitative et quantitative est strictement identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC/UV. 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-∞} (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 obtenus établissent la bioéquivalence entre les comprimés 200 mg proposés et SUPRAX 200 mg, comprimé.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

CEFIXIME TEVA 200 mg, comprimé pelliculé est générique de OROKEN 200 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.