



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

## **Rapport public d'évaluation**

***CEFIXIME ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé***

**CEFIXIME**

**Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE**

**Date du RAPPE : 01 octobre 2010**

### Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>céfixime</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>200 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ZYDUS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 25 mars 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité CEFIXIME ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé.*

*CEFIXIME ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé est réservée à l'adulte et est limitée aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :*

- . 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 ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé est un générique de OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par 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 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

*CEFIXIME ZYDUS 200 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 200 mg de céfixime.*

*Les excipients sont :*

*Hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.*

*Pelliculage : Opadry blanc (macrogol, dioxyde de titane (E171), hypromellose).*

*CEFIXIME ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC) ou en flacon (PEHD).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif céfixime est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).*

*Le principe actif 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 ZYDUS 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 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

*A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 200 mg est 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 :

*CEFIXIME 200 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° E6017 dont la taille est de 150 000 unités.*

#### Produit de référence :

*SUPRAX 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé 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 CLHP/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  $AUC_{0-\infty}$  (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 CEFIXIME ZYDUS 200 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée.*

## **5. CONCLUSION**

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

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*CEFIXIME ZYDUS 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.*