

**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 :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la Directive 2001/83/C</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>azithromycine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>250 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>LABORATOIRE RPG-RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<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<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t) et des AUC<sub>0-∞</sub> (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<sub>max</sub> 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.*