

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

Rapport public d'évaluation

*AZITHROMYCINE ZYDUS 250 mg,
comprimé pelliculé*

AZITHROMYCINE

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

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>AZITHROMYCINE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>250 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 30 octobre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ZYDUS France pour la spécialité AZITHROMYCINE ZYDUS 250 mg, comprimé pelliculé.

La spécialité AZITHROMYCINE ZYDUS 250 mg, comprimé pelliculé est indiquée pour le traitement des infections dues aux germes définis comme sensibles.

AZITHROMYCINE ZYDUS 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 ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé commercialisée par PFIZER en France .

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 ZYDUS 250 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 250 mg d'AZITHROMYCINE.

Les excipients sont : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage (OPADRY blanc II Y-30-18037) : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine.

AZITHROMYCINE ZYDUS 250 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVDC/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

AZITHROMYCINE est décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure “documentation confidentielle sur la substance active” est utilisée.

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 ZYDUS 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 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 avril-mai 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 500 mg administrée à jeun (soit 2 comprimés dosés à 250 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 240 heures (10 jours) et une période de wash-out de 30 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *54 volontaires sains ont été inclus.*

Les produits comparés :

Produit test :

Azithromycine 250 mg, comprimé pelliculé, issu du lot n° ME2874 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Zithromax 250 mg, comprimé pelliculé, Pfizer-France (lot n°46426901).

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de l'azithromycine 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 les deux formulations.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

AZITHROMYCINE ZYDUS 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.