

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

Rapport public d'évaluation

CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé

CEFIXIME

Titulaire d'AMM : BIOGARAN

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>cefixime</i>
Forme pharmaceutique	<i>Comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	200mg
Demandeur d'AMM :	<i>Biogaran</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 juin 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire BIOGARAN pour la spécialité CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé.

Les indications thérapeutiques de CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé sont réservées à l'adulte et sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie totale 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 BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé est un générique d'OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par AVENTIS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par AVENTIS.

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

2.1 Introduction

CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 200 mg de cefixime anhydre sous forme de cefixime trihydratée.

Les excipients sont : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage : macrogol 600, dioxyde de titane (E171), hypromellose.

CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé est conditionnée 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 (Conference International d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.

2.3 Produit fini

CEFIXIME BIOGARAN 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 2 produits.

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 à conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

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 avril 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.

26 volontaires sains ont été inclus et 24 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés pelliculés CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, issus du lot n° DC 06007 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés pelliculés OROKEN 200 mg commercialisés par AVENTIS en France (lot n° 291).

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de CEFIXIME est une méthode LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

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].

Conclusions :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre les comprimés 200 mg proposés et OROKEN 200 mg, comprimé.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

CEFIXIME BIOGARAN 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.