

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

## **Rapport public d'évaluation**

***CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg,  
comprimé pelliculé***

***CLARITHROMYCINE***

**Titulaire d'AMM : MYLAN SAS**

**Date du RAPPE : 28 janvier 2009**

## 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>Clarithromycine</i>   |
| <b>Forme pharmaceutique</b> | <i>comprimé pelliculé</i>  |
| <b>Dosage (s)</b>           | <i>250 mg</i>  |
| <b>Demandeur d'AMM :</b>    | <i>MYLAN SAS</i>   |
| <b>Type de procédure</b>    | <i>Nationale</i>   |

## 1. INTRODUCTION

*Le 13 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN SAS. pour la spécialité CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé.*

*Les indications de CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles :*

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.*
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.*
- Surinfections des bronchites aiguës,*
- Exacerbations des bronchites chroniques,*
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - . sans facteurs de risque,*
  - . sans signes de gravité clinique,*
  - . en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.**En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.**
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.*
- Infections stomatologiques,*
- au traitement curatif des infections à Mycobacterium avium chez les patients infectés par le VIH (cf. Mises en garde).*

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

*CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZECLAR 250 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par ABBOTT FRANCE S.A.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est KLACID 250 mg commercialisé par ABBOTT en Italie 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

### Introduction

*CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 250 mg de clarithromycine.*

*Les excipients sont : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, povidone excipient K29/K32, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, stéarate de magnésium.*

*Composition de l'OPADRY jaune : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, propylène glycol, hypromellose, vanilline, jaune de quinoléine.*

*CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).*

### Principe actif

*Clarithromycine est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Clarithromycine 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.*

### Produit fini

*CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 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, 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 :

*L'essai fourni a été réalisé Avril-Juin 2002.*

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

*Dose unique à jeun (250 mg soit un comprimé).*

*Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 30 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*

*40 volontaires sains ont été inclus dont 36 ont fini l'étude.*

##### Les produits comparés :

###### Produit test :

*Comprimé Clarithromycine Genpharm 250 mg issu du lot n° CU87B2 de taille représentative de la future production industrielle.*

###### Produit de référence :

*KLACID 250 mg commercialisé par ABBOTT en Italie de formule identique à la spécialité de référence française.*

##### Analytique :

*La technique utilisée est une LC-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 :

*La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

#### 5. CONCLUSION

*La qualité pharmaceutique de CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé est générique de ZECLAR 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.*