



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

## **Rapport public d'évaluation**

***LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé***

***LETROZOLE***

**Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA**

**Date du RAPPE : 08 novembre 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>létrazole</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>2,5 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PLUS PHARMACIE SA</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 12 janvier 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé.*

*LETRAZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements suivants :*

*Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.*

*Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.*

*Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.*

*Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.*

*L'efficacité du létrazole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.*

*LETRAZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé est un générique de FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA SAS.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est FEMARA 2,5 mg, comprimé, commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA SAS.*

*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

*LETRAZOLE ISOMED 2,5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 2,5 mg de létrazole.*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, huile de coton hydrogénée, oxyde de fer jaune*

*(E 172), talc, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171).  
LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).*

## **2.2 Principe actif**

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

*Le principe actif létrozole 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**

*LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E 172) et de l'oxyde de fer rouge (E 172).*

*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, 3 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, un essai de bioéquivalence a été réalisé en prise unique à jeun.*

*Bref descriptif de l'étude fournie :*

- L'essai fourni a été réalisé en Janvier-Février 2007.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun (2,5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 240 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *24 volontaires sains ont été inclus et 22 ont fini l'étude.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Comprimé LETROZOLE 2,5 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° H0294 dont la taille est de 160 000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*Comprimé FEMARA 2,5 mg commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA SAS, issu du lot n°S0154.*

**Analytique :**

*La technique utilisée 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<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

**Conclusion :**

*La bioéquivalence est démontrée en prise unique à jeun entre la spécialité LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*LETROZOLE ISOMED 2,5 mg, comprimé pelliculé est générique de FEMARA 2,5 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.*