



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

Rapport public d'évaluation

LETROZOLE MYPLIX 2,5 mg, comprimé pelliculé

LETROZOLE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 08 novembre 2010

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>létrazole</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>2,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 février 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité LETROZOLE MYPLIX 2,5 mg, comprimé pelliculé.

LETRAZOLE MYPLIX 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 MYPLIX 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 pelliculé, 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 MYPLIX 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 MYPLIX 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 MYPLIX 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_{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].

Conclusion :

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

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LETROZOLE MYPLIX 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.