

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

Rapport public d'évaluation

***BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg,
comprimé pelliculé***

BICALUTAMIDE

Titulaire d'AMM : TEVA SANTE

Date du RAPPE : 16 décembre 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>bicalutamide</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>50 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TEVA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 26 mai 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à TEVA SANTE pour la spécialité BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé.

*BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements :
Cancer de la prostate métastasé*

Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé est un générique de CASODEX 50 mg, comprimé enrobé commercialisé en France par ASTRAZENECA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est CASODEX 50 mg, comprimé commercialisé par ASTRA ZENECA GmbH en Allemagne 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

2.1 Introduction

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 50 mg de bicalutamide.

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, povidone K-30, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry OY-GM-28900 blanc (hypromellose, polydextrose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000).

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif bicalutamide n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif bicalutamide 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

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 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, 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en mars 2004.*
- *Le schéma expérimental suivi est randomisée, une période, deux traitements, étude en parallèle.*
- *Dose unique à jeun de 50 mg (soit un comprimé dosé à 50 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures.*
- *48 volontaires sains ont été inclus, dont 45 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé BICALUTAMIDE 50 mg. Le lot des comprimés testés porte le n° K31586 dont la taille est de 160 000 comprimés.

Produit de référence :

Comprimé CASODEX 50 mg commercialisé par ASTRA ZENECA GmbH (lot nEA05P5), en Allemagne dont la formule est identique à celle de la référence française.

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 $AUC_{0-\infty}$ (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 BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg, comprimé pelliculé est générique de CASODEX 50 mg, comprimé enrobé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.