



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

Rapport public d'évaluation

***LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg,
comprimé pelliculé sécable***

LEVOFLOXACINE HEMIHYDRATEE

Titulaire d'AMM : MYLAN S.A.S

Date du RAPPE : 06 septembre 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>lévofloxacine hémihydratée.</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>250 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN S.A.S</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 18 novembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN S.A.S pour la spécialité LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable.

LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement :

Des infections bactériennes chez l'adulte dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que :

*sinusites aiguës,
exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
pneumonies communautaires,
prostatites,
pyélonéphrites aiguës,
infections biliaires,
infections intestinales.*

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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

Les indications procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de TAVANIC 250 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par SANOFI AVENTIS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND 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

LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 250 mg de lévofloxacine hémihydratée.

Les excipients sont :

cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY WHITE 20G18312 (hydroxypropyl cellulose, macrogol 3350, macrogol 400, dioxyde de titane (E171)).

*LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné :
sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) ou
en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PP).*

2.2 Principe actif

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

Le principe actif lévofloxacine hémihydratée est assez 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 (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.

2.3 Produit fini

LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable 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 :

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 500 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en novembre-décembre 2006-janvier 2007.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique 500 mg (soit un comprimé à 500 mg) administrée à jeun.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures (soit 19 prélèvements) et une période de wash-out de 2 semaines entre les deux séquences de traitement.
- 24 volontaires sains ont été inclus et 23 ont terminé l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Lévofloxacine 500 mg, comprimé pelliculé sécable, Ces comprimés sont issus du lot n° 15044 dont la taille est de 165000 unités.

Produit de référence :

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND en Allemagne, lot n° 40E956, spécialité de référence allemande de formule identique à la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la lévofloxacine est une CLHP avec détection fluorométrique. Cette technique est correctement 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 entre la spécialité LEVOFLOXACINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 500 mg et 250 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 500 mg peuvent être extrapolés au dosage 250 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de TAVANIC 250 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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