

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

Rapport public d'évaluation

LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

LEVOFLOXACINE HEMIHYDRATEE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

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>Lévofloxacine hémihydratée</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>500 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 26 juin 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable.

*LEVOFLOXACINE NIALEX 500 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.

Elles 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 NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de TAVANIC 500 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 250 mg, comprimé pelliculé commercialisé par AVENTIS en Allemagne dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de 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 NIALEX 500 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 500 mg de lévofloxacine hémihydratée.

Les excipients sont :

Fumarate de stéaryle sodique, crospovidone, silice colloïdale anhydre, copovidone, cellulose microcristalline silicifiée

Pelliculage : OPADRY® II Rose 31K34554 (lactose monohydraté, hypromellose, triacétate de glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)).

LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné :

Sous plaquettes formées à froid (Aluminium/PVC) ;

En flacon (HDPE).

2.2 Principe actif

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

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 NIALEX 500 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Juillet 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 250 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 250 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et 28 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés pelliculés LEVOFLOXACINE 250 mg, issus du lot n° D30445 dont la taille est de 110 000 unités.

Produit de référence :

Comprimés pelliculés TAVANIC 250 mg commercialisés par AVENTIS en ALLEMAGNE (lot n° 42E640) dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC avec détection fluorimétrique. 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 entre la spécialité LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

Compte tenu que la linéarité pharmacocinétique a été démontrée et que les formules sont homothétiques, les résultats obtenus pour le 250 mg peuvent être extrapolés au 500 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LEVOFLOXACINE NIALEX 500 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de TAVANIC 500 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.