

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

Rapport public d'évaluation

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé

PRAVASTATINE SODIQUE

Titulaire d'AMM : TEVA SANTE

Date du RAPPE : 21 juillet 2011
--

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>pravastatine sodique</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TEVA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 21 mars 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à TEVA SANTE pour la spécialité PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé.

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé est indiqué dans :

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime.

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque.

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé est un générique d'ELISOR 10 mg, comprimé sécable commercialisé en France par BRISTOL MYERS SQUIBB.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LIPOSTAT® 40 mg, comprimé commercialisé par BRISOL MYERS SQUIBB Compagny au Royaume-Uni 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

PRAVASTATINE ALS 10 mg se présente sous forme de comprimé contenant 10 mg de pravastatine sodique.

Les excipients sont : lactose anhydre, povidone (PVP K-30), crospovidone, hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), oxyde de fer rouge (E172), stéaryle fumarate de sodium, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E466).

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif pravastatine sodique est 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

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer rouge.

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 A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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 :

Descriptif de la partie clinique de l'essai :

- Etude réalisée en mars 2002.
- Nombre de volontaires sains : 60 hommes inclus, 58 ayant terminé l'étude.
Dose et schéma posologique : dose unique de 40 mg, soit 1 comprimé à 40 mg de pravastatine sodique, administré à jeun, selon un plan expérimental ouvert, croisé et randomisé à 2 périodes.
- Les prélèvements plasmatiques ont été réalisés jusqu'à 24h après administration de chacun des traitements.
- Une période de wash out de 7 jours a été observée entre les deux séquences de traitement.

Produits comparés :

- Test : Pravastatine 40 mg, comprimé issu du lot K-29431 dont la taille est de : 150 000 comprimés.
- Référence : Lipostat® 40 mg comprimé, commercialisé par BRISTOL MYERS SQUIBB Co au Royaume-Uni, de formule similaire à la référence française, lot A 167.

Analytique :

La méthode de dosage de la pravastatine est une méthode par CLHP avec détection MS/MS en tandem. La méthode est 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 PRAVASTATINE ALS 40 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 40 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 40 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

PRAVASTATINE ALS 10 mg, comprimé est générique d'ELISOR 10 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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