

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

Rapport public d'évaluation

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule

FLUVASTATINE SODIQUE

Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA

| |
|---|
| 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>fluvastatine sodique</i> |
| Forme pharmaceutique | <i>gélule</i> |
| Dosage (s) | <i>20 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>PLUS PHARMACIE SA</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 08 décembre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule.

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule est indiqué dans le traitement d'hypercholestérolémies :

- La réduction des hypercholestérolémies pures (II a), mixtes (II b), en complément d'un régime adapté et assidu.*
- Après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'évènements coronaires graves.*
La poursuite du régime est toujours indispensable.

Nota:

- Hypercholestérolémie familiale homozygote: chez ces patients, l'absence complète de récepteurs des LDL ne permet guère d'attendre un bénéfice de la fluvastatine.*
- Hypertriglycéridémie isolée (type I - IV et V): la fluvastatine n'est pas indiquée.*

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule est un générique de LESCOL 20 mg, gélule commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LOCOL 20 mg, gélule commercialisée par NOVARTIS 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

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg se présente sous forme de gélule contenant 20 mg de fluvastatine sodique.

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : Gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCT (E133).

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) ou en flacon(s) (PEHD) avec une fermeture de sécurité enfant (PP) et un dessiccant (PE).

2.2 Principe actif

Le principe actif fluvastatine sodique est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif fluvastatine 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

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule 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 avec la mention « A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en août-septembre 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 20 mg administrée à jeun (soit une gélule de 20 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 10 heures et une période de wash-out de 4 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *52 volontaires sains ont été inclus et 49 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule Fluvastatine 20 mg, issue du lot n° AB 060301 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule LOCOL 20 mg commercialisée par NOVARTIS en Allemagne (lot n° U0001) et dont la composition est identique à la composition 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 FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule est générique de LESCOL 20 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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