



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

Rapport public d'évaluation

FLUVASTATINE WINTHROP 20 mg, gélule

FLUVASTATINE SODIQUE

Titulaire d'AMM : SANOFI AVENTIS FRANCE

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>fluvastatine sodique</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule</i>
Dosage (s)	<i>20 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 février 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité FLUVASTATINE WINTHROP 20 mg, gélule.

FLUVASTATINE WINTHROP 20 mg, gélule est indiqué dans le traitement de :

- Hypercholestérolémies :
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.*
- Hypertriglycémie isolée (type I - IV et V): la fluvastatine n'est pas indiquée.*

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

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LESCOL 40 mg, gélules commercialisées par Novartis en France.

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

Les excipients sont :

Mannitol, talc, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Tête : dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), gélatine, eau.

Corps : oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine, eau.

Composition de l'encre d'impression de la gélule : Vernis (shellac), dioxyde de titane (E 171), alcool N-butylique, lécithine de soja, Anti-mousse DC 1510, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, éthanol, méthanol, alcool isopropylique.

FLUVASTATINE WINTHROP 20 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

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 WINTHROP 20 mg, gélule est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer rouge (E 172), l'oxyde de fer jaune (E 172), l'oxyde de fer noir (E 172) et la lécithine de soja.

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 à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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 :

Une étude de bioéquivalence est versée à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en mars-avril 2008.*
- *Le schéma expérimental suivi est une étude réalisée en replicate (4 périodes).*
- *Dose unique de 40 mg à jeun (soit une gélule dosée à 40 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 8 heures avec une période de wash-out de 7 jours entre les différents traitements.*
- *56 volontaires ont été inclus et ont été analysés (5 sujets sont sortis en cours d'étude).*

Les produits comparés :

Produit test :

FLUVASTATINE 40 mg, gélules, issues du lot n° D31682 dont la taille est de 150.000 gélules.

Produit de référence :

LESCOL 40 mg, gélules commercialisées par Novartis en France (lot n° B8130).

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. 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-∞} (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] pour les deux énantiomères (actif et inactif) de la fluvastatine.

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la FLUVASTATINE WINTHROP 40 mg, gélule et la spécialité de référence. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 40 mg et 20 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage le plus fort : 40 mg peuvent être extrapolés au dosage 20 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUVASTATINE WINTHROP 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.