



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

Rapport public d'évaluation

***ZELOMED L.P. 80 mg,
comprimé pelliculé à libération prolongée***

FLUVASTATINE SODIQUE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 14 janvier 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>comprimé pelliculé à libération prolongée</i>
Dosage (s)	<i>80 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANT SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 mai 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée.

ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est indiqué dans le traitement :

- . Réduction des hypercholestérolémies sévères en cas d'échec des posologies plus faibles.*
- . 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.*

ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est un générique de LESCOL LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée 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 LOCOL LP 80 mg comprimés commercialisée par NOVARTIS PHARMA 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

ZELOMED L.P. 80 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée contenant 80 mg de fluvastatine sodique.

Les excipients sont :

Povidone, cellulose microcristalline, hydroxyethylcellulose, mannitol, stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est conditionné :

*sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium),
en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PELD) avec dessiccant,*

en flacon (verre brun) muni d'un bouchon (PEHD) avec dessicant.

2.2 Principe actif

Le principe actif fluvastatine sodique n'est pas 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

ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée 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 à une température ne dépassant pas 30°C et avec les mentions suivantes :

- Plaquettes thermoformées : « Conserver les plaquettes thermoformées dans le conditionnement d'origine afin de les protéger de la lumière »*
- Flacons en verre : « Conserver le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité et de la lumière ».*

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

S'agissant d'une forme à libération prolongée, trois essais de bioéquivalence sont fournis :

Un essai en prise unique et à jeun,

Un essai en prise unique en présence d'un repas,

Un essai en prise répétée et à jeun.

Ces essais sont analysés ci-dessous.

I- Etude en prise unique et à jeun :

Bref descriptif de l'étude fournie:

- . L'essai fourni a été réalisé en juin-juillet 2006.
- . Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- . Dose unique de 80 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 80 mg)
- . Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- . Au total 50 volontaires sains ont été inclus dont 48 ont fini les deux séquences de l'étude et ont été analysés. Deux sujets sont sortis de l'essai pour raisons personnelles.

Les produits comparés :

Produit test :

Fluvastatine comprimé LP 80 mg, issu du lot n° D30455, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

LOCOL LP 80 mg comprimé commercialisé en Allemagne par NOVARTIS Pharma et fabriqué en Espagne par NOVARTIS Farmaceutica (lot n° U002). La composition est identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS stéréo-sélective, permettant le dosage de chacun des énantiomères séparément. Cette technique est clairement décrite et validée pour le dosage de chacun des deux énantiomères.

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 en prise unique à jeun entre la spécialité ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée et la spécialité de référence.

II- Etude en prise unique en présence d'un repas :

Bref descriptif de l'étude fournie :

- . L'essai fourni a été réalisé en Septembre-Octobre 2006.
- . Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- . Dose unique de 80 mg administrée 30 minutes après un repas riche en calories et en graisses. (soit un comprimé de 80 mg)
- . Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

. Au total 164 volontaires sains ont été inclus dont 155 ont fini les deux séquences de l'étude et ont été analysés. Les 9 sortis de l'essai sont documentés.

Les produits comparés :

Produit test :

Fluvastatine comprimé LP 80 mg, issu du lot n° D30455, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

LOCOL LP 80 mg comprimé commercialisé en Allemagne par NOVARTIS Pharma et fabriqué en Espagne par NOVARTIS Farmaceutica (lot n° U002). La composition est identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS stéréo-sélective, permettant le dosage de chacun des énantiomères séparément. Cette technique est clairement décrite et validée pour le dosage de chacun des deux énantiomères.

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 en prise unique en présence de nourriture entre la spécialité ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée et la spécialité de référence.

III- Etude en prise répétée et à jeun :

Bref descriptif de l'étude fournie :

- . L'essai fourni a été réalisé en Octobre-Novembre 2006.
- . Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- . Dose répétée de 80 mg en une seule prise par jour pendant 5 jours administrée à jeun (soit un comprimé de 80 mg).
- . Monitoring des concentrations plasmatiques à J5 pendant 24 heures (un intervalle de prise) et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- . Au total 74 volontaires sains ont été inclus dont 69 ont fini les deux séquences de l'étude et ont été analysés. Les cinq sortis d'essai sont documentés.

Les produits comparés :

Produit test :

Fluvastatine comprimé LP 80 mg, issu du lot n° D30455, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

LOCOL LP 80 mg comprimé commercialisé en Allemagne par NOVARTIS Pharma et fabriqué en Espagne par NOVARTIS Farmaceutica (lot n° U002). La composition est identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS stéréo-sélective, permettant le dosage de chacun des énantiomères séparément. Cette technique est clairement décrite et validée pour le dosage de chacun des deux énantiomères.

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 à dose répétée à jeun entre la spécialité ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée et la spécialité de référence.

Conclusion générale :

Les trois études versées démontrent la bioéquivalence entre la spécialité ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ZELOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ZELOMED. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est générique de LESCOL LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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