



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

Rapport public d'évaluation

***SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg,
comprimé pelliculé sécable***

SIMVASTATINE

Titulaire d'AMM : ACTAVIS GROUP PTC ehf

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>simvastatine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ACTAVIS GROUP PTC ehf</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 ACTAVIS GROUP PTC ehf pour la spécialité SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans :

Hypercholestérolémies

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs.

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de ZOCOR 10 mg, comprimé enrobé commercialisé en France par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZOCOR 40 mg comprimé pelliculé fabriqué par MERCK SHARP & DOHME CHIBRET et commercialisé 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

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 10 mg de simvastatine.

Les excipients sont :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, butylhydroxyanisole (E320), acide ascorbique, acide citrique, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), citrate de triéthyle, dioxyde de titane (E171), talc, povidone K-30.

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif simvastatine est pratiquement insoluble 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

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer rouge (E172) et l'oxyde de fer jaune (E172).

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, 3 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

Au plan biopharmaceutique :

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Mars 2005.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Prise unique d'un comprimé 40 mg à jeun.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 50 sujets analysables sont prévus par le protocole. 54 volontaires sains ont été inclus dont 51 ont fini l'étude et 50 ont été analysés comme prévu par le protocole.

Les produits comparés :

Produit test :

Simvastatine 40 mg comprimé. Ces comprimés sont issus du lot n° V003.

Produit de référence :

ZOCOR® 40 mg comprimés fabriqués par MSD et commercialisé en France.

Analytique :

Les dosages plasmatiques de la Simvastatine ainsi que celui de son métabolite actif (OH-Simvastatine) ont été effectués au moyen d'une technique chromatographique (LC-MS-MS). Cette technique 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].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 40 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. 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 dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 40 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SIMVASTATINE ACTAVIS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de ZOCOR 10 mg, comprimé enrobé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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