

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

Rapport public d'évaluation

SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé

SIMVASTATINE

Titulaire d'AMM : ARROW GENERIQUES

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

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</i>
80 mg (s)	<i>80 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ARROW GENERIQUES</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 16 octobre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ARROW GENERIQUES pour la spécialité SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé.

SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour :

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 complément de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs

SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MERCK SHARP DHOME CHIBRET.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé commercialisé par MERCK SHARP & DHOME CHIBRET Ltd en Angleterre.

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 ARROW 80 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 80 mg de SIMVASTATINE.

Les excipients sont lactose anhydre, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, acide ascorbique, acide citrique monohydraté, stéarate de magnésium, talc, butylhydroxyanisol (E320) et de l'OPADRY II Rose (triacétine, rouge allura red AC (E129) hypromellose, polydextrose (contient notamment du glucose et du sorbitol), dioxyde de titane (E171), macrogol 8000).

SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) ou en pilulier (PEHD) fermé par un opercule (PE).

2.2 SIMVASTATINE

La SIMVASTATINE est décrite à la Pharmacopée Européenne ; un des fabricants possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

De plus, la procédure "ASMF" (Documentation confidentielle sur la substance active) est aussi utilisée pour l'autre fabricant.

La SIMVASTATINE est pratiquement insoluble dans l'eau.

Les spécifications comprennent des tests appropriés pour contrôler la qualité de la SIMVASTATINE. 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 ARROW 80 mg, comprimé pelliculé 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, 3 ans sans précaution particulière 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

Descriptif :

Les laboratoires ARROW ont versé une étude de bioéquivalence. Cette étude a été réalisée selon un protocole croisé, randomisé avec administration unique à jeun chez 52 volontaires sains de sexe masculin, dont 48 ont été évaluables.

Une période de wash-out de 7 jours a été observée.

Elle compare :

- test : 1 x 80 mg SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé (lot n° AA031 – taille : 112500 comprimés);

- référence : 1 x 80 mg ZOCOR 80 mg, comprimé (lot n° HN49060), Merck Sharp & Dohme Ltd, UK, spécialité de référence anglaise de formule identique à la spécialité de référence française ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé.

22 prélèvements sanguins ont été recueillis sur tubes EDTA pendant une période de 72 heures après l'administration du médicament.

Les dosages plasmatiques de simvastatine et de son métabolite actif, simvastatine β -hydroxyacide ont été mesurés par CLHP avec détection MS/MS.

La technique analytique a fait l'objet d'une validation comprenant tous les items actuellement exigés, notamment au point de vue stabilité.

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 :

Les résultats concluent à la bioéquivalence entre SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé et ZOCOR 80 mg, comprimé, spécialité de référence anglaise de formule identique à la spécialité de référence française ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SIMVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé est générique de ZOCOR 80 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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