

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

Rapport public d'évaluation

***ATORVATATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg,
comprimé pelliculé***

ATORVASTATINE MAGNESIUM TRIHYDRATE

Titulaire d'AMM : PHARMAKI GENERICS LTD

Date du RAPPE : 21 juillet 2011

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>atorvastatine magnésium trihydraté</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>PHARMAKI GENERICS LTD</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PHARMAKI GENERICS LTD pour la spécialité ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé.

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement :

Indications biologiques

- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou mixtes (type IIb) chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus, en complément d'un régime adapté et assidu,*
- Réduction des hypercholestérolémies mixtes (type III) en complément d'un régime adapté et assidu chez l'adulte.*
- Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphèrese) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.*

Indications basées sur des études cliniques d'intervention

- Réduction des événements coronaires chez des patients adultes hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée.*
- Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients adultes diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée.*

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé est un générique de TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par PFIZER HOLDING FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LIPITOR 40 mg, comprimé pelliculé commercialisée par PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS en Irlande 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

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg d'atorvastatine magnésium trihydraté.

Les excipients sont :

Noyau : mannitol, cellulose microcristalline, crospovidone, carbonate de sodium anhydre, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opaglos 2 Blanc 97W18453 (carboxymethylcellulose sodique, maltodextrine, monohydrate de dextrose, dioxyde de titane (E171), acide stéarique).

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) ou en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD) avec un dessiccant.

2.2 Principe actif

Le principe actif atorvastatine magnésium trihydraté n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif atorvastatine magnésium trihydraté est très peu 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

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 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, 2 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

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 40 mg est versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en avril-mai 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 40 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 40 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *82 volontaires sains ont été inclus et 81 sujets ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé pelliculé ATORVASTATINE 40 mg, issu du lot n° D30575 dont la taille est de 110 000 unités.

Produit de référence :

Comprimé pelliculé LIPITOR 40 mg commercialisé par PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS en IRLANDE (lot n° 0419106U) et dont la composition qualitative et quantitative est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec détection 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 ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. 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, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 40 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ATORVASTATINE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé pelliculé est générique de TAHOR 10 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.