



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

## **Rapport public d'évaluation**

***SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg,  
comprimé pelliculé***

*SIMVASTATINE*

**Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE**

**Date du RAPPE : 07 janvier 2010**



## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>Simvastatine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ZYDUS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 04 mai 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé.*

*SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements :*

### *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 ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé 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 80 mg, comprimé, commercialisée par MSD en Angleterre de formule identique à la spécialité de référence commercialisée 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 ZYDUS FRANCE 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg de simvastatine.*

*Les excipients sont :*

*Butylhydroxyanisole, amidon de maïs prégélatinisé, lactose anhydre, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre, acide ascorbique.*

*Pelliculage : OPADRY rose 20A84763 (hydroxypropylcellulose, hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)).*

*SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/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).*

*La 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 ZYDUS FRANCE 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**

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 80 mg est fourni à l'appui de la demande.*

##### ***Bref descriptif de l'essai***

- L'essai fourni a été réalisé en 2007.*
- Le schéma expérimental suivi est répliqué ouvert, croisé et randomisé à 4 périodes.*
- Dose unique de 80 mg à jeun.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et période de wash-out d'au moins 7 jours.*
- 60 volontaires sains ont été inclus dont 41 ont fini l'étude et ont été analysés.*

##### ***Les produits comparés***

###### ***Produit test***

*Comprimés simvastatine à 80 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° EMG328, dont la taille est de 100 000 comprimés.*

###### ***Produit de référence***

*Comprimés ZOCOR 80 mg, commercialisés par MSD en Angleterre (lot n° ND40850) de formule identique à la spécialité de référence commercialisée en France.*

##### ***Analytique***

*La méthode de dosage de la simvastatine et du métabolite simvastatine  $\beta$ -hydroxyacide est une méthode par 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<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

##### ***Conclusion***

*Les résultats établissent la bioéquivalence entre le comprimé dosé à 80 mg proposé et ZOCOR 80 mg, comprimé, spécialité de référence anglaise de formule identique à celle de la spécialité de référence française ; ces conclusions peuvent être extrapolées au dosage 10 mg dans la mesure où les formules des comprimés dosés à 10 et 80 mg sont homothétiques et que la cinétique de la simvastatine est linéaire.*

*La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence ZOCOR 10 mg, comprimé enrobé.*

## 5. CONCLUSION

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

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé 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.*