

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

## **Rapport public d'évaluation**

***MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg,  
comprimé pelliculé***

***MONTELUKAST SODIQUE***

**Titulaire d'AMM : VENIPHARM**

<b>Date du RAPPE : 16 décembre 2010</b>
---

## 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>montélukast sodique</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>VENIPHARM</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 22 février 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à VENIPHARM pour la spécialité MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé.*

*MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le :*

- Traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Pour ces mêmes patients, chez qui MONTELUKAST VENIPHARM est indiqué pour l'asthme, MONTELUKAST VENIPHARM peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière. MONTELUKAST VENIPHARM est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.*

*MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé est un générique de SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé 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 SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé, commercialisés par MERCK SHARP DOHME en Espagne 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

*MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg de montélukast.*

*Les excipients sont : hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage OPADRY AMB Rose 80W34307 : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, lécithine de soja, gomme xanthane, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).*

*MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

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

*Le principe actif montélukast sodique est facilement 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

*MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la lécithine de soja, l'oxyde de fer jaune (E172) et l'oxyde de fer rouge (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, 30 mois 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 juillet-août 2007.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over, randomisé.*
- Dose unique à jeun de 10 mg (soit 1 comprimé dosé à 10 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 36 volontaires sains ont été inclus, ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

MONTELUKAST 10 mg, comprimés pelliculés. Ces comprimés sont issus du lot n° GAL07145 dont la taille est de 105 000 unités.

Produit de référence :

SINGULAIR 10 mg, comprimés pelliculés, commercialisés par MERCK SHARP DOHME en Espagne, dont la composition est identique à celle de la référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° 266121 (péréemption, décembre 2009).

Analytique :

La technique utilisée est une LC-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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé est générique de SINGULAIR 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.