

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

Rapport public d'évaluation

ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable

CETIRIZINE (DICHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : TABUGEN

Date du RAPPE : 11 mai 2009

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>Cétirizine (dichlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TABUGEN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 mars 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à TABUGEN pour la spécialité ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

Traitement symptomatique

- des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles,*
- de l'urticaire,*
- des conjonctivites allergiques.*

Chez l'enfant dès l'âge de 6 ans :

Traitement symptomatique

- des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.*
- de l'urticaire.*

ALERON 10 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de ZYRTEC 10 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par UCB PHARMA S.A.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZYRTEC 10 mg, comprimé pelliculé sécable (dont la composition est identique à celle de ZYRTECSET 10 mg commercialisé par PIERRE FABRE MEDICAMENTS 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

ALROMACK 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 10 mg de cétirizine (dichlorhydrate de).

Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, cropovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, talc, dioxyde de titane, macrogol 400, siméticone.

ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Cétirizine (dichlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Cétirizine (dichlorhydrate de) est 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

ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable 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 à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 cette demande un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 10 mg est proposé.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Mars 2003.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras 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 à 8 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus dont 27 ont fini l'étude. Le sorti d'essai est documenté et justifié.*

Les produits comparés :

Produit test :

Cétirizine dichlorhydrate comprimé dosé à 10 mg, issu du lot n° 3QS 004 dont la taille est de 550000 unités.

Produit de référence :

ZYRTEC 10 mg comprimé, issu du lot 020 - UCB PHARMA SA – France, dont la formule est identique à celle de ZYRTECSET 10 mg, laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENTS.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC-UV. Cette technique est 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 :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre le générique proposé et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ALROMACK 10 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de ZYRTEC 10 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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