



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

Rapport public d'évaluation

***ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg,
comprimé orodispersible***

ZOLMITRIPTAN

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE

Date du RAPPE : 20 juin 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>zolmitriptan</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé orodispersible</i>
Dosage (s)	<i>2,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 30 novembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE pour la spécialité ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible.

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine.

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible est un générique de ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible commercialisé en France par ASTRAZENECA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ASCOTOP 5 mg, comprimé orodispersible commercialisé par ASTRAZENECA en Allemagne dont la formule est homothétique à celle de 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**

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 2,5 mg de zolmitriptan.

Les excipients sont :

Dextrates hydratés, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, sucralose, arôme orange, stéarate de magnésium.

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif zolmitriptan 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

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de la cellulose microcristalline silicifiée, du dextrate hydraté, du sucralose et de l'arôme orange.

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, 6 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 30°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 la demande, une étude de bioéquivalence en dose unique (5 mg) à jeun est déposée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Mars -Avril 2010.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique à jeun (5 mg), les comprimés ont été administrés après avoir humidifié la bouche avec 20 ml d'eau 5 secondes avant l'administration. Ils sont restés sans eau pendant 2 heures. Ces conditions sont conformes à la Guideline.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 16 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 30 volontaires sains ont été inclus et 29 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Comprimés orodispersibles ZOLMITRIPTAN dosés à 5 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° ZLMOD5P1 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Produit de référence : ASCOTOP 5 mg, comprimé orodispersible commercialisé par ASTRAZENECA en Allemagne, issu du lot N° B91168A dont la formule est homothétique à celle de la référence française.

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_{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-∞} (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 ZOLMITRIPTAN AXOREL 5 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée, administrée en dose unique à jeun. Compte tenu de la linéarité et de l'homothétie des dosages 5 mg et 2,5 mg, les résultats obtenus avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 2,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé orodispersible est générique de ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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