



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

## **Rapport public d'évaluation**

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

*ZOLMITRIPTAN*

**Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE**

**Date du RAPPE : 20 juin 2011**

**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>zolmitriptan</i>                                              |
| <b>Forme pharmaceutique</b> | <i>comprimé pelliculé</i>                                        |
| <b>Dosage (s)</b>           | <i>2,5 mg</i>                                                    |
| <b>Demandeur d'AMM :</b>    | <i>MEDIPHA SANTE</i>                                             |
| <b>Type de procédure</b>    | <i>Nationale</i>                                                 |

**1. INTRODUCTION**

*Le 29 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 pelliculé.*

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

*ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé 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 pelliculé 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 pelliculé contenant 2,5 mg de zolmitriptan.*

*Les excipients sont :*

*Noyau : Lactose anhydre, cellulose microcristalline silicifiée, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : Opadry II 85F220000 Jaune (alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172)).*

ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/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 pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la cellulose microcristalline silicifiée, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer jaune..*

*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 Janvier-Février 2010.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun (5 mg).*
- *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 :*

*Produit test : Comprimé pelliculé ZOLMITRIPTAN dosé à 5 mg. Ces comprimés sont issus du lot N° ZLM5P1 dont la taille est de 100 000 comprimés (Fab. 12/2009).*

*Produit de référence : ASCOTOP 5 mg, comprimé pelliculé commercialisé par ASTRAZENECA en Allemagne, issu du lot N°B81211A 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<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 ZOLMITRIPTAN AXOREL 5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française, 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 pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*ZOLMITRIPTAN AXOREL 2,5 mg, comprimé pelliculé est générique de ZOMIG 2,5 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.*