

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

Rapport public d'évaluation

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable

ZOLPIDEM

Titulaire d'AMM : Laboratoires ALTER

Date du RAPPE : 27 août 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>Zolpidem</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ALTER</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 30 mars 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ALTER pour la spécialité ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans :

- Insomnie occasionnelle*
- Insomnie transitoire*
- Insomnie chronique*

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par SANOFI-AVENTIS FRANCE

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé par SANOFI AVENTIS 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

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg de zolpidem.

Les excipients sont pour le noyau : lactose, cellulose microcristalline PH-101, amidon starch glycolate, talc, stéarate de magnésium et eau purifiée, pour le pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E 171), talc, et eau purifiée.

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées PVC/Aluminium. Boîtes de 7, 14, 28, 50, 100 et 150 comprimés.

2.2 Principe actif

Le tartrate de zolpidem est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède deux certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le tartrate de zolpidem est peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

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

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne en vigueur.

Le lactose et le stéarate de magnésium 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 : 3 ans sans mention particulière 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 dosé à 10 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

L'essai fourni a été réalisé de mars à juin 2001.

Le schéma expérimental suivi est classique : croisé, randomisé.

Dose unique 10 mg à jeun (soit un comprimé 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.

24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable issus du lot N° P10 G dont la taille est 100 000 unités.

Produit de référence :

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable, SANOFI AVENTIS FRANCE, N° 20077.

Analytique :

Dosage plasmatique du tartrate de zolpidem réalisé au moyen d'une technique CLHP avec détection fluorimétrique. 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 :

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

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de STILNOX 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.