



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

Rapport public d'évaluation

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé

TOPIRAMATE

Titulaire d'AMM : SODEPHAR

Date du RAPPE : 17 février 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>Topiramate</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>50 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SODEPHAR</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 27 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SODEPHAR pour la spécialité TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé.

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement :

Chez l'adulte :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation).

- En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,*
- En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.*

Chez l'enfant à partir de 2 ans :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation).

- En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,*
- En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.*

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé est un générique de EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par JANSSEN CILAG SA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est TOPAMAX 200 mg, comprimé commercialisé par JANSSEN CILAG au Royaume-Uni 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

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 50 mg de topiramate.

Les excipients sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY jaune 13B52425 : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, polysorbate 80, oxyde de fer jaune.

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé est conditionné dans un pilulier (PP) et sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Topiramate est légèrement 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

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé 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 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 200 mg est versé à l'appui de la demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'étude clinique a été réalisée en Février-Mars 2004.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : étude randomisée en cross-over à 2 périodes et 2 séquences.*
- Dose unique à jeun de 200 mg soit un comprimé dosé à 200 mg.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures et une période de wash-out de 28 à 32 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 28 volontaires sains des deux sexes ont été inclus et ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Topiramate 200 mg, comprimé, issu du lot n° 52 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

TOPAMAX 200 mg, comprimé, issus du lot n° 03AS125 commercialisé par JANSSEN CILAG au Royaume-Uni de formule identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une technique 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 la spécialité générique proposée et la spécialité de référence anglaise utilisée (formule identique à celle de la référence française) et ceci pour le dosage 200 mg.

Ces conclusions peuvent être étendues aux dosages 50 mg car les formules sont homothétiques au comprimé 200 mg testé. La pharmacocinétique du topiramate est linéaire pour cette gamme de doses.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé est générique de EPITOMAX 50 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.