

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

## **Rapport public d'évaluation**

*TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé*

*TOPIRAMATE*

**Titulaire d'AMM : MERCK GENERIQUES**

**Date du RAPPE : 12 décembre 2007**

## 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>TOPIRAMATE</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>Comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>200 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MERCK GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 21 novembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire MERCK GENERIQUES pour la spécialité TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé.*

*La spécialité TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé est indiquée pour*

*Chez l'adulte :*

*Le 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 :*

*Le 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 MERCK 200 mg, comprimé pelliculé est un générique de EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par JANSSEN CILAG.*

*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 commercialisée par JANSSEN CILAG en Grande Bretagne dont la composition est identique à celle de la spécialité de 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 MERCK 200 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 200 mg de topiramate.*

*Les excipients sont : cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.*

*Pelliculage : Opadry marron 05B16131 : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), laque aluminique de rouge allura AC, laque aluminique de jaune orangé S, macrogol 400, indigotine.*

*TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé est conditionné 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 MERCK 200 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, 18 mois sans précaution 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

#### Bref descriptif de l'étude fournie:

- *L'étude clinique a été réalisée du 29 juin 2005 au 3 août 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : étude randomisée en cross-over à 2 périodes et 2 séquences.*
- *Dose unique à jeun de 200 mg.*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *24 volontaires sains des deux sexes ont été inclus .*
- *20 sujets ont fini l'étude et ont été retenus pour l'analyse statistique.*

#### Les produits comparés :

##### Produit test :

- *Topiramate MERCK GENERIQUES 200 mg, comprimés issus du lot n° nFL731 dont la taille est de 170 000 unités.*

##### Produit de référence :

- *TOPAMAX 200 mg comprimés commercialisés en Grande Bretagne, issus du lot n° 04KS158 (200 mg) et dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française EPITOMAX 200 mg, comprimé.*

#### Analytique :

*La technique utilisée pour le dosage plasmatique du topiramate 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 de cet essai démontrent la bioéquivalence entre les deux spécialités comparées .*

## 5. CONCLUSION

*La qualité pharmaceutique de TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*TOPIRAMATE MERCK 200 mg, comprimé pelliculé est générique de EPITOMAX 200 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.*