



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

Rapport public d'évaluation

***LAMOTRIGINE TEVA 50 mg,
comprimé dispersible ou à croquer***

LAMOTRIGINE

Titulaire d'AMM : TEVA SANTE

Date du RAPPE : 07 janvier 2010

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>Lamotrigine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé dispersible ou à croquer</i>
Dosage (s)	<i>50 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TEVA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 avril 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à TEVA SANTE pour la spécialité LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer.

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer est indiqué dans les traitements :

Epilepsie

Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus

- . Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.*
- . Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. LAMOTRIGINE TEVA est administré en association à un autre traitement mais peut être l'anti-épileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.*

Enfants et adolescents de 2 à 12 ans

- . Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.*
- . Traitement en monothérapie des absences typiques.*

Troubles bipolaires

Adultes âgés de 18 ans et plus

- . Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.*

LAMOTRIGINE TEVA n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer est un générique de LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer commercialisé en France par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer commercialisé par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE en 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

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg se présente sous forme de comprimé dispersible ou à croquer contenant 50 mg de lamotrigine.

Les excipients sont :

Mannitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), amidon de maïs pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryle sodique, saccharine sodique, arôme cerise.

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif lamotrigine est très faiblement 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

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception du carboxyméthylamidon sodique (type A) et de l'arôme cerise.

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, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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 25 mg à la dose de 50 mg (2 x 25 mg) est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Octobre - Novembre 2005.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique à jeun de 50 mg (soit 2 comprimés dosés à 25 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 ont été inclus dont 19 ont fini l'étude. Les sortis d'essai sont documentés.

Les produits comparés :

Produit test :

Lamotrigine 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer, issu du lot n° K-35917 dont la taille est de 1 500 000 unités.

Produit de référence :

LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer commercialisé par GLAXOSMITHKLINE en France et issu du lot n° R-179681.

Analytique :

La technique utilisée est une HPLC couplée à une détection UV. 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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité LAMOTRIGINE TEVA 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer et la spécialité de référence.

Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 25 mg et 50 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 25 mg peuvent être extrapolés au dosage 50 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer est générique de LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable. Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.