



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

## **Rapport public d'évaluation**

***TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé***

***TOPIRAMATE***

**Titulaire d'AMM : SODEPHAR**

**Date du RAPPE : 17 février 2009**

## 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>100 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>SODEPHAR</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 10 novembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SODEPHAR pour la spécialité TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé.*

*TOPIRAMATE SANDOZ 100 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 100 mg, comprimé pelliculé est un générique de EPITOMAX 100 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 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 100 mg de topiramate.*

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

*Pelliculage : OPADRY blanc 13B58802 : hypromellose 6 cP, dioxyde de titane (E171), macrogol, polysorbate 80.*

*TOPIRAMATE SANDOZ 100 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 100 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 100 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 100 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé est générique de EPITOMAX 100 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.*