



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

## **Rapport public d'évaluation**

***LAMOTRIGINE TEVA 2 mg,  
comprimé dispersible ou à croquer***

***LAMOTRIGINE***

**Titulaire d'AMM : TEVA SANTE**

**Date du RAPPE : 07 janvier 2010**

## 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>Lamotrigine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé dispersible ou à croquer</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>2 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>TEVA SANTE</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer.*

*LAMOTRIGINE TEVA 2 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 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer est un générique de LAMICTAL 2 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 2 mg se présente sous forme de comprimé dispersible ou à croquer contenant 2 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 2 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 2 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 la pseudo-homothétie des formules des dosages 25 mg et 2 mg, la quantité en substance active inférieure à 5 % et la linéarité 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 2 mg.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de LAMOTRIGINE TEVA 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

LAMOTRIGINE TEVA 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer est générique de LAMICTAL 2 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.