



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

## **Rapport public d'évaluation**

***TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé***

***TOPIRAMATE***

**Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE**

**Date du RAPPE : 25 juin 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>Topiramate</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>100 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ZYDUS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 20 janvier 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé.*

*TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans les traitements :*

### *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 ZYDUS 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 EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé commercialisée par JANSSEN CILAG SA 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

*TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 100 mg de topiramate.*

*Les excipients sont :*

*Cellulose microcristalline, lactose anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.*

*Pelliculage: OPADRY jaune [hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172), polysorbate 80].*

*TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium avec dessicant).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif topiramate n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif 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 ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E 172).*

*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, 1 an sans précautions particulières 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 50 mg est versé à l'appui de cette demande.

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

- L'essai fourni a été réalisé de mars à mai 2007.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique de 50 mg à jeun (soit un comprimé à 50 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.
- 32 observations analysables sont prévues par le protocole. 27 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

Comprimé Topiramate Zydus 50 mg, issu du lot n° EMF348, dont la taille est de 150 000 unités.

**Produit de référence:**

EPITOMAX 50 mg, comprimé, commercialisé par JANSSEN-CILAG en France, issu du lot n° 6GS3M00.

**Analytique :**

Le dosage plasmatique du topiramate a été réalisé au moyen d'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 :**

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité TOPIRAMATE ZYDUS 50 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 50 mg et 100 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 50 mg peuvent être extrapolés au dosage 100 mg.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TOPIRAMATE ZYDUS 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.