



Informe Público de Evaluación

LEVOFLOXACINO RIC 500 MG COMPRIMIIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LEVOFLOXACINO RIC 500 MG COMPRIMIIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

LEVOFLOXACINO

Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/11/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Levofloxacin Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Levofloxacin Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (levofloxacin, en forma de levofloxacin hemihidrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Tavanic 500 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de levofloxacin, en forma de levofloxacin hemihidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Levofloxacin Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Levofloxacin Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento Levofloxacinó RIC 500mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como sustancia activa Levofloxacinó Hemihidrato de Cadila Healthcare Limited. Esta entidad es Titular del ASMF.

El principio activo Levofloxacinó Hemihidrato empleado para la fabricación del medicamento Levofloxacinó RIC 500mg comprimidos recubiertos con película EFG cumple con las especificaciones in-house presentadas. Los procedimientos de análisis utilizados para el control del principio activo están descritos y validados adecuadamente.

Los certificados analíticos aportados cumplen con las especificaciones propuestas en este momento.

El período de reensayo aprobado para Levofloxacinó Hemihidrato es de 60 meses con las condiciones de conservación: Almacenar en recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, a temperatura inferior a 25°C.

El fabricante del producto terminado es Cadila Healthcare Limited, (India) responsable de la fabricación, envasado y control de los lotes de producto terminado.

El producto terminado son comprimidos de color rosa capsulados que contienen Levofloxacinó Hemihidrato como principio activo y como excipientes crospovidona, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, dióxido de hipromelosa de titanio, talco, macrogol, óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo.

Los datos proporcionados para el desarrollo farmacéutico se consideran adecuados. Se ha proporcionado un informe de equivalencia junto con perfil de disolución comparativo para asegurar que este producto es equivalente al medicamento de referencia. Se ha demostrado la compatibilidad entre la sustancia activa y los excipientes.

El proceso de fabricación de Levofloxacinó RIC 500mg comprimidos recubiertos con película EFG está bien descrito.

La validación del proceso de fabricación de Levofloxacinó RIC 500mg comprimidos recubiertos con película EFG se ha realizado durante la fabricación de lotes, calificados de industriales.

Los excipientes empleados se usan comúnmente para la fabricación de preparaciones farmacéuticas. Las especificaciones impuestas a los excipientes se ajustan a los requerimientos de las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea excepto para el agente de recubrimiento que se controla con una monografía interna aceptable.

Las especificaciones establecidas para el producto terminado se consideran aceptables. Los procedimientos de análisis utilizados para el control del producto terminado están descritos y validados satisfactoriamente.

Los certificados analíticos aportados cumplen con las especificaciones propuestas en este momento.

Los comprimidos van acondicionados en blisters de PVC/PVDC/Alu. El envase y sistema de cierre se han descrito adecuadamente y se ha declarado su cumplimiento con la legislación europea en vigor.

Se acepta un periodo de validez de 36 meses sin condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, levofloxacin, en forma de levofloxacin hemihidrato, en la misma forma que el medicamento de referencia Tavanic. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea ⁶Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 500 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA13861 33-01

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Levofloxacin Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Cadila Healthcare Limited, India).
Número de lote: ML 3334. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 03/2014. Contenido: 100.7%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Tavanic 500 mg comprimidos recubiertos con película (Sanofi-Aventis, España.). Número de lote: 2GNG6. Caducidad: 10/2015. Contenido: 99.7%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos retiraron su consentimiento por motivos personales, uno fue eliminado del estudio por reacciones adversas y otro por una violación de los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.1.6. Periodo de lavado

10 días.

4.2.1.7. Semivida

6-8 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de levofloxacino en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	104.76	99.75-110.02
AUC _{0-t}	99.88	98.5-101.29

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo levofloxacino, en forma de levofloxacino hemihidrato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo levofloxacino, en forma de levofloxacino hemihidrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Levofloxacino Ric 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.