



# Informe Público de Evaluación

## Lamotrigina Aurovitas 25 mg comprimidos masticables/dispersables 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Lamotrigina Aurovitas 25 mg comprimidos masticables/dispersables EFG

### Principio Activo

LAMOTRIGINA

### Titular de la autorización de comercialización

AUROVITAS SPAIN, S.A.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/09/2016

### 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 de los medicamentos genéricos Lamotrigina Aurovitas 25, 50, 100 y 200 mg comprimidos masticables/dispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Lamotrigina Aurovitas 25, 50, 100 y 200 mg comprimidos masticables/dispersables EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (lamotrigina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Lamicta comprimidos masticables/dispersables, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de lamotrigina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Lamotrigina Aurovitas 25, 50, 100 y 200 mg comprimidos masticables/dispersables EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Lamotrigina Aurovitas 25, 50, 100 y 200 mg comprimidos masticables/dispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Lamotrigina Aurovitas 25 mg comprimidos dispersables EFG contiene como principio activo LAMOTRIGINA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO MASTICABLE/DISPERSABLE.

### 2.1. Sustancia Activa

LAMOTRIGINA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Lamotrigina

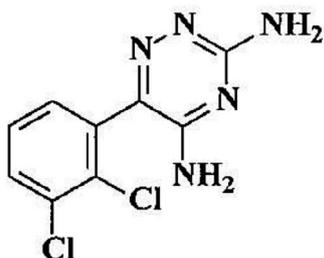
Nombre químico:

6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine

ó

3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_9H_7Cl_2N_5$

Masa molecular:

CAS No: 256,1

La sustancia activa, LAMOTRIGINA, presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión del CEP.

#### - Propiedades generales

LAMOTRIGINA es un polvo blanco o casi blanco, ligeramente soluble en etanol anhidro, prácticamente insoluble en agua. No presenta isomerismo estructural.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

LAMOTRIGINA se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos sin recubrir de forma cuadrada redondeada, de color blanco a blanquecino, con una %M+grabada en la cara poliédrica y el número %80+sobre la cara plana.

La composición cualitativa es:

LAMOTRIGINA  
AGUA PURIFICADA  
AROMA DE GROSELLA NEGRA 501017 AP0551  
CARBONATO DE MAGNESIO PESADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
POLACRILIN POTASICO  
POVIDONA K 30  
SUCRALOSA

Los COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES se acondicionan en PVC/Aclar/Aluminio.

### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son, en general, de calidad Ph. Eur., excepto Polacrílín potásico (USP) y Aroma de grosella negra, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

### - Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El expediente incluye compromiso de validar con lotes industriales para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

#### - Excipientes

Los excipientes utilizados son, en general, de calidad Ph. Eur., excepto Polacrilín potásico (USP) y Aroma de grosella negra, que cumple con la legislación europea para saborizantes. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

#### - Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

#### - Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto es PVC/Aclar/Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 21 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 42 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido masticable/dispersable que contiene el principio activo lamotrigina en la misma forma que el medicamento de referencia Lamictal. 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 **%Guideline 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 200 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 200 mg es extrapolable a las dosis de 25, 50 y 100 mg, ya que se trata de comprimidos masticables/dispersables con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

166/08

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Department 2nd Floor, Trident Life Sciences Limited, Survey Nos 66 Part & 67 Part, Miyapur Village, Serilingampally Mandal, Hyderabad - 500 050. INDIA.

Centro analítico: Clinical Pharmacology Department, APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Hyderabad - 500 072, 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.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Lamotrigina 200 mg comprimidos dispersables (Aurobindo, India). Número de lote: JF2008001. Tamaño del lote: 117.5000. Caducidad: 04/2010. Contenido: 99.8%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Lamictal 200 mg comprimidos dispersables (GSK, Alemania). Número de lote: M10002. Caducidad: 09/2010. Contenido: 97.9%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Número de voluntarios: 28 sujetos sanos (28 hombres y 0 mujeres) con edades comprendidas de 19 a 43 años fueron incluidos en el estudio. 24 sujetos completaron el estudio (los sujetos S5, S10, S15 y S28 no se presentaron para el periodo II) y 24 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

17 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

24-35 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de lamotrigina 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).

#### 4.3.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.1.10. 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
$C_{max}$	100.71	96.17-105.48
$AUC_{0-t}$	103.16	99.54-106.92

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  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.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo lamotrigina 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.

#### 4.5. 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 lamotrigina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los medicamentos Lamotrigina Aurovitas 25, 50, 100 y 200 mg comprimidos masticables/dispersables han demostrado la bioequivalencia con el producto de referencia y por tanto se recomienda su autorización.