



# Informe Público de Evaluación

## LACOSAMIDA NORMON 50 COMPRIMIDOS 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

LACOSAMIDA NORMON 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

LACOSAMIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

29/08/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Lacosamida Normon 50, 100, 150, 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Lacosamida Normon 50, 100, 150, 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (lacosamida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Vimpat, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de lacosamida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Lacosamida Normon 50, 100, 150, 200 mg comprimidos recubiertos con película 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 Lacosamida Normon 50, 100, 150, 200 mg comprimidos recubiertos con película 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

LACOSAMIDA NORMON 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo LACOSAMIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

LACOSAMIDA

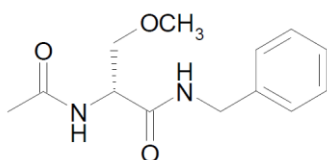
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Lacosamida

Nombre químico: (R)-2-Acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida

Estructura:



Fórmula molecular: [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]

Masa molecular: 250,30

CAS No: [175481-36-4]

La sustancia activa, LACOSAMIDA, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

LACOSAMIDA es un polvo blanco o blanquecino, bastante soluble en agua y ligeramente soluble en acetonitrilo y etanol.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

#### - 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

LACOSAMIDA se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

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

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: comprimido de color rosado, elíptico, biconvexo y grabados con "L50" en unas de las caras.

La composición cualitativa es:

LACOSAMIDA  
AGUA PURIFICADA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
MACROGOL  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
POLI (ALCOHOL VINILICO)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Aluminium/PVC blisters y Aluminium/PVC-PVDC (60) blisters.

#### - 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 calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/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 dossier incluye datos de validación suficientes 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 calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Se presenta declaración de ausencia de excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

#### - 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 Aluminium/PVC blisters y Aluminium/PVC-PVDC (60) blisters. 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 - Aluminium/PVC blisters - 56 tablets

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium/PVC-PVDC (60) blisters - 56 tablets

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, lacosamida en la misma forma que el medicamento de referencia Vimpat. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (lacosamida) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos recubiertos con película).

## 4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

## 4.3. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios in vitro de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Lacosamida no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Lacosamida. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 200 mg

Contenido de los comprimidos: 50, 100, 150 y 200 mg.

pKa1= 12.47

Se presenta el certificado del cumplimiento de GMPs.

La solubilidad de lacosamida se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Código de estudio: 16/NOR.015

Fecha de aprobación del protocolo: 29/02/2016

Centro: Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de realización: 02-04/2016

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad (5-40  $\mu\text{g/mL}$ ), exactitud y precisión. Estabilidad de la lacosamida de 96 horas a temperatura ambiente, 72 horas en el inyector a  $5^{\circ}\text{C}$ .

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que la lacosamida es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la ficha técnica del innovador Lacosamida se absorbe rápida y completamente tras administración oral. La biodisponibilidad oral de los comprimidos de lacosamida es aproximadamente del 100%.

Por ambos motivos se considera que lacosamida es una molécula altamente permeable.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

A la vista de las composiciones del test y referencia se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente idénticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20, y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: 16//NOR.14

Centro: Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de aprobación del protocolo: 30/03/2016

Fechas de la parte experimental: 03-06/2016

Validación: Linealidad, exactitud y precisión.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

**Dosis 200 mg:**

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Lacosamida Normon 200 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G116. Fecha fabricación: 02/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 99.3 %.

Lacosamida Normon 200 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G216. Fecha fabricación: 02/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 100.8 %.

Vimpat 200 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 9229201. Fecha caducidad: 04/2020. Contenido: 98.0 %.

Vimpat 200 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 5681602. Fecha caducidad: 03/2020. Contenido: 96.8 %.

**Dosis 150 mg:**

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Lacosamida Normon 150 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G116. Fecha fabricación: 02/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 98.2 %.

Lacosamida Normon 150 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G216. Fecha fabricación: 02/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 100.0%.

Vimpat 150 mg: comprimidos recubiertos con película (Ucb Pharma). Número de lote: 9134401. Fecha caducidad: 09/2019. Contenido: 97.7%.

Vimpat 150 mg: comprimidos recubiertos con película (Ucb Pharma). Número de lote: 9163001. Fecha caducidad: 12/2019. Contenido: 98.4 %.

**Dosis 100 mg:**

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Lacosamida Normon 100 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G116. Fecha fabricación: 01/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000, 200.000 y 400.000. Contenido: 99.58 %.

Lacosamida Normon 100 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G216. Fecha fabricación: 01/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000, 200.000 y 400.000. Contenido: 101.1 %.

Vimpat 100 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 9220301. Fecha caducidad: 03/2020. Contenido: 97.8 %.

Vimpat 100 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 9228501. Fecha caducidad: 03/2020. Contenido: 98.6 %.

Dosis 50 mg:

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Lacosamida Normon 50 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G116. Fecha fabricación: 01/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 99.8 %.

Lacosamida Normon 50 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G216. Fecha fabricación: 01/2016. Tamaño lote: 100.000. Tamaño lote comercial: 100.000 y 200.000. Contenido: 100.8 %.

Vimpat 50 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 9183731. Fecha caducidad: 12/2019. Contenido: 100.7 %.

Vimpat 50 mg: comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 9228306. Fecha caducidad: 02/2020. Contenido: 97.7 %.

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

La eficacia y seguridad del principio activo lacosamida están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 lacosamida están suficientemente demostradas. Los medicamentos genéricos Lacosamida Normon 50, 100, 150, 200 mg comprimidos recubiertos con película son equivalentes con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.