



Informe Público de Evaluación

LAURAK 250 MG GRANULADO EN SOBRE

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⁾

LAURAK 250 MG GRANULADO EN SOBRE

Principio Activo

LEVETIRACETAM

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

30/06/2017

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 Laurak 250, 500, 750 y 1000 mg granulado en sobre, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Laurak 250, 500, 750 y 1000 mg granulado en sobre tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (levetiracetam) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Keppra comprimidos recubiertos, que fue autorizado por procedimiento centralizado. Las distintas formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran la misma forma farmacéutica

La seguridad y la eficacia de levetiracetam se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Laurak 250, 500, 750 y 1000 mg granulado en sobre 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 Laurak 250, 500, 750 y 1000 mg granulado en sobre 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

LAURAK 250 MG GRANULADO EN SOBRE contiene como principio activo LEVETIRACETAM presentándose en la forma farmacéutica de GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SOBRE.

2.1. Sustancia Activa

LEVETIRACETAM

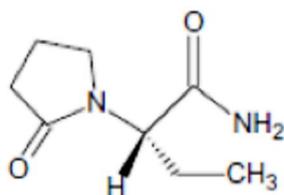
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Levetiracetam

Nombre químico: (2S)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamide

Estructura:



Fórmula molecular: $C_8H_{14}N_2O_2$
Masa molecular: 170.2
CAS No: [102767-28-2]

La sustancia activa, LEVETIRACETAM, si presenta monografía en Ph.Eur. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

LEVETIRACETAM es un polvo blanco o casi blanco, muy soluble en agua, soluble en acetonitrilo y prácticamente insoluble en hexano.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

LEVETIRACETAM 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 /tener contacto con alimentos .

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:
Laurak 250 mg granulado en sobre
Sobres de gránulos blancos o blancos marronosos.

La composición cualitativa es:

LEVETIRACETAM
ACESULFAMO POTASICO
AROMA DE CONTRAMARUM
AROMA DE FANTASIA
GLICIRRIZATO DE AMONIO
ISOMALTA (E953)

EL GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SOBRE se acondiciona en sobres de Papel/Alu/PE.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico NO 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 , excepto aroma de contramarum y aroma de fantasía, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

- Fabricación

El proceso de fabricación NO coincide con el descrito en el desarrollo farmacéutico. 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

Excipientes de declaración obligatoria: ISOMALTA (E953)

Los excipientes utilizados son calidad, excepto aroma de contramarum y aroma de fantasia.

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 sobres de Papel/Alu/PE. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto /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:

Sobre - Papel/Alu/PE - 60 sachets

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Cond. Conservación Abierto:

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un granulado para solución oral en sobre que contiene el principio activo, levetiracetam en la misma forma que el medicamento de referencia Kepra. 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 1500 mg

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 1500 mg es extrapolable a las dosis de 1000, 750, 500 y 250 mg, ya que se trata de granulado para solución oral 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

167B13

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: DEKAM- KU . Center for Good Clinical Practice Erciyes University Medical Faculty Hakan Cetinsaya GCP Unit. TR-38039 Kayseri, Turquía

Centro analítico: ACC GmbH Analytical Clinical Concepts. Schöntalweg 9 D-63849 Leidersbach, Germany

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

Levetiracetam 1500 mg granulado para solución oral (Neuraxpharm, Alemania). Número de lote: HJ0381/250, 500, 750 y 1000 mg. Tamaño del lote: 300 kg. Caducidad: 08/2013. Contenido: 102.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Kepra 2 x 750 mg comprimidos recubiertos con película (UCB Pharma, Alemania). Número de lote: 85099. Caducidad: 08/2015. Contenido: 98.84%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

9 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de levetiracetam 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}	103.65	94.68-113.46
AUC _{0-t}	99.70	97.48-101.96

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 levetiracetam 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 levetiracetam están suficientemente demostradas. El medicamento Laurak 250, 500, 750 y 1000 mg granulado en sobre han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.