



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

LAMOTRIGINA PHARMA COMBIX 25 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES Y 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LAMOTRIGINA PHARMA COMBIX 25 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES Y DISPERSABLES EFG

Principio Activo

LAMOTRIGINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

30/10/2023

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración

1. Introducción

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

La calidad, seguridad y la eficacia de Lamotrigina Pharma Combix 25 mg comprimidos masticables y dispersables EFG 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 Pharma Combix 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos masticables y 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 Pharma Combix 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos masticables y dispersables 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.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento LAMOTRIGINA PHARMA COMBI 25 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES Y DISPERSABLES EFG, se presenta como COMPRIMIDO MASTICABLE Y DISPERSABLE y contiene 50 mg de LAMOTRIGINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 400 mg. El medicamento se acondiciona en blísteres de PVC/PVDC-Aluminio.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

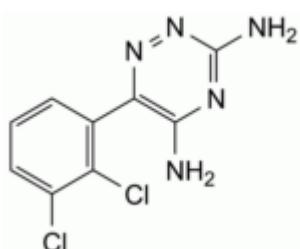
Nomenclatura

INN: LAMOTRIGINA

Número CAS: [84057-84-1]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 256,1 g/mol

Fórmula molecular: C₉H₇Cl₂N₅

Propiedades generales

Polvo blanco de blanco a blanquecino muy poco soluble en agua y en etanol anhidro.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. Producto final

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO MASTICABLE Y DISPERSABLE

Dosis: 25 mg

Aspecto: Comprimidos redondos, planos, de color blanco o blanquecino, ligeramente moteados y con olor a grosella negra. Los comprimidos están marcados con "25" en una cara y lisos en la otra cara y tienen un diámetro aproximado de 5,2 mm.

Composición cualitativa:

LAMOTRIGINA

CARBONATO DE CALCIO (E 170)

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)

POVIDONA K 30

SACARINA SODICA

SILICATO DE ALUMINIO Y MAGNESIO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

AROMA DE GROSELLA NEGRA 501017 AP0551

- CARAMELO NATURAL (COLORANTE E-150)
- CITRATO DE TRIETILO
- MALTODEXTRINA DE MAIZ
- TRIACETINA

Envase: blísteres de PVC/PVDC-Aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.>

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ninguno de los excipientes es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de PVC/PVDC-Aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: No requiere especiales condiciones de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido masticable y dispersible 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 100 mg, 50 mg y 25 mg ya que se trata de comprimido masticable y dispersible 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

C1B02308: Estudio de dosis única (200 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B02308

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Cliantha Research. Limited Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India.

Investigador principal: Dr. Minesh Patel, MBBS
Fecha del protocolo: 09/07/2022
Fecha de aprobación por el comité ético: 25/07/2022
Fechas de la parte clínica: 12/09/2022-30/09/2022
Periodo 1: 13/09/2022
Periodo 2: 29/09/2022
Fechas de la parte analítica: 13/10/2023-02/11/2023
Muestras conservadas durante 50 días a -20°C.

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 períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Lamotrigina Pharma Combix 200 mg comprimidos dispersables/masticables (Zydus Lifesciences Limited. Número de lote: ME20168. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 05/2024. Contenido: 99.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Lamictal 200 mg comprimidos dispersables/masticables (Glaxosmithkline GMBH & Co, Alemania). Número de lote: RR2R. Caducidad: 06/2024. Contenido: 97.1%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 28 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 4 fue retirado del estudio por incumplimiento del protocolo (dio positivo en drogas en el test de orina) antes de la dosificación del fármaco en el periodo II.

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

4.3.1.6. Período de lavado

16 días.

4.3.1.7. Semivida

30 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
AUCt ($\mu\text{g}/\text{mL}^*\text{(hr)}$)	100.53	(97.68%;103.45%)	6.172
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	107.79	(100.96%;115.09%)	14.147

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 T_{max} .

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm SD$)	
	Test product	Reference Product
AUCt ($\mu\text{g}/\text{mL}^*\text{(hr)}$)	119.564 (± 41.560)	118.476 (± 40.282)
AUCi ($\mu\text{g}/\text{mL}^*\text{(hr)}$)	127.750 (± 53.398)	126.356 (± 51.677)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.026 (± 0.640)	2.801 (± 0.498)
AUC_Extrap_obs	4.885 (± 4.452)	4.817 (± 4.087)
Kel 1/(hr)	0.026 (± 0.007)	0.025 (± 0.007)
tHalf(hr)	29.717 (± 10.721)	30.026 (± 10.015)
T_{max}^1 (hr)	2.000 (0.333 - 5.000)	3.000 (0.333 - 4.500)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Lamotrigina Pharma Compix 25 mg comprimidos 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Lamotrigina Pharma Combix 25 mg comprimidos masticables y dispersables EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Lamotrigina Pharma Combix 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos masticables y dispersables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.