

GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDADagencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

LEVETIRACETAM NORMON 1500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

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⁾

LEVETIRACETAM NORMON 1500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Principio Activo

LEVETIRACETAM

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

18/11/2024

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 Levetiracetam Gobens y Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película, como solicitus híbrida, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Levetiracetam Gobens y Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y distinta cuantitativa en principio activo (levetiracetam) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Keppra, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Levetiracetam Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Levetiracetam Gobens y Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como medicamentos híbridos 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 Levetiracetam Gobens y Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película 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 LEVETIRACETAM NORMON 1500 mg comprimidos recubiertos con película, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 1500 mg de LEVETIRACETAM como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 3000 mg.

El medicamento se acondiciona en blisters de PVC/Aluminio.

2.1. Sustancia Activa

Hay dos proveedores de sustancia activa y en ambos casos la calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

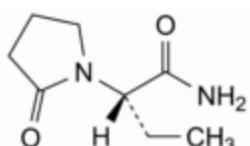
Nomenclatura

INN: LEVETIRACETAM

Número CAS: C8H14N2O2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 170,2 g/mol

Fórmula molecular: C₈H₁₄N₂O₂

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino muy soluble en agua, soluble en acetonitrilo y prácticamente insoluble en heptano.

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. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

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. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 1500 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película, amarillos, elípticos, biconvexos, marcados con "1500" y ranura en una cara y lisos en la otra con un diámetro de 21.9 mm x 11.6 mm ± 10%.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Composición cualitativa:

LEVETIRACETAM

CROPOVIDONA

ESTEARATO DE MAGNESIO

MACROGOL 6000

POVIDONA K 30

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

RECUBRIMIENTO

- OXIDO DE HIERRO AMARILLO
- HIPROMELOSA 606
- MACROGOL 8000
- TALCO

Envase: Blisters de PVC/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.

Los comprimidos cumplen el ensayo de divisibilidad de Ph. Eur.

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.

Ningún excipiente 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 blisters de PVC/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 periodo de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de levetiracetam son conocidas. Como levetiracetam es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha proporcionado estudios adicionales. Por tanto, la descripción general de la parte preclínica basada en una revisión de la literatura se considera apropiada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Levetiracetam Gobens 1500 mg comprimidos recubiertos con película es un producto híbrido similar a otros productos comercializados, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. 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 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 **) y la ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based bioequivalents (EMA/CHMP/ICH/493213/2018) 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 1.0, 4.5 y 6.8.

4.1.1. 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: Levetiracetam 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 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 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 – 6.8) y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Levetiracetam. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SmPC: 1500 mg

Contenido de los comprimidos: 1500 mg.

pKa= 16.09 (fuera del rango de pH fisiológico)

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

Se adjuntan datos de estabilidad en los fluidos gastrointestinales y la degradación es menor del 10% cumpliendo con el criterio de aceptación de la ICHM9.

Permeabilidad/absorción

Según se describe en la ficha técnica del innovador, la absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta (se encuentra cerca del 100%).

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

En el caso de los fármacos BCS de clase 1, se permiten diferencias cualitativas y cuantitativas en los excipientes, excepto en el caso de los excipientes que pueden afectar a la absorción, que deben ser cualitativamente igual y cuantitativamente similar, es decir, dentro del $\pm 10,0\%$ de la cantidad de dicho excipiente en el producto de referencia. Además, la diferencia acumulada en el caso de los excipientes que pueden afectar a la absorción debe estar dentro del $\pm 10\%$.

Perfiles de disolución

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de paletas, a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 500 ml y a pH de 0.1 N HCl, 4.5 y 6.8; con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15 y 20 min sin tensoactivos.

Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Los perfiles de disolución se realizaron con tres lotes del test vs uno de la referencia:

Lotes de estudio:

Keppra 500 mg comprimidos recubiertos con película (UCB, Pharma) (3 comprimidos por vaso): Número de lote: 333878. Fecha de caducidad: 03/2024. Contenido: 100.6%.

Levetiracetam 1500 mg recubiertos con película (Normon S.A): Número de lote: G122. Fecha fabricación: 03/12/2022. Tamaño lote: 100.0000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 100.000 y 350.000 comprimidos. Fecha caducidad: 12/2024. Contenido: 99.8%.

Perfiles de disolución:

Los perfiles de disolución realizados entre el test y la referencia son muy rápidos (clase I) debido a que se disuelve en 15 minutos más del 85% a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

4.2. 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 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.

4.3. 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, seguridad y eficacia del medicamento Levetiracetam Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película, están suficientemente demostradas. Levetiracetam Gobens y Normon 1500 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.