



# Informe Público de Evaluación

## OXCARBAZEPINA CINFA 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento del 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>

OXCARBAZEPINA CINFA 300mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### Principio Activo

OXCARBAZEPINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

06/09/2012

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VIA ORAL

### Condiciones de dispensación

APORTACION REDUCIDA

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización. Para una información detallada de los cambios que pudieran haberse producido tras la autorización consulte la sección 7 "Procedimientos llevados a cabo tras la autorización del medicamento."

## 1. Resumen

Se presentan por procedimiento Nacional genéricos de Oxcarbazepina 150, 300 y 600 mg comprimidos recubiertos con película. La base legal de esta solicitud es el artículo 7 del RD. 1345/2007. Oxcarbazepina 150, 300 y 600 mg tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (Oxcarbazepina) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Trileptal comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento Nacional.

La seguridad y la eficacia de OXCARBAZEPINA ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con OXCARBAZEPINA y la experiencia tras la comercialización del uso de este medicamento. OXCARBAZEPINA CINFA 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, a parte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente empleados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para OXCARBAZEPINA CINFA 300mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

OXCARBAZEPINA CINFA 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS contiene como principio activo OXCARBAZEPINA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

OXCARBAZEPINA

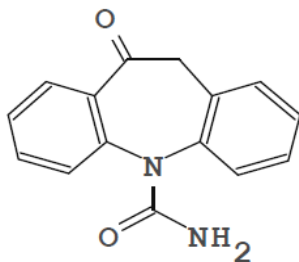
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF la información incluida en el dossier.

#### - Nomenclatura

INN: Oxcarbazepina

Nombre químico: 10, 11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz [b,f]azepine-5-carboxamide

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa molecular: 252.27

CAS No: [28721-07-5]

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

### - Propiedades generales

OXCARBAZEPINA es un polvo blanco cristalino higroscópico, ligeramente soluble en cloroformo, moderadamente soluble en ácido acético y prácticamente soluble en agua. Presenta distintas formas polimórficas. La forma polimórfica descrita en el dossier de registro es la forma polimórfica A. No presenta isomería.

### - 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

OXCARBAZEPINA 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. Se declara que el material de envasado es seguro para el uso de productos que entren en 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. 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 (48 meses) está avalado. No se requieren especiales condiciones de conservación.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Comprimido recubierto, cilíndrico, biconvexo, ranurado y de color amarillo.

La ranura de partición es sólo para facilitar la rotura en dos mitades y la toma del comprimido por parte del paciente, no para dividirla en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

OXCARBAZEPINA

CELULOSA MICROCRISTALINA

POVIDONA K 30

CROSPOLIDONA

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO MAGNÉSICO

OPADRY BLANCO Y-1-7000 (hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol PEG 400)

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en PVC/PE/PVDC/AL.

### - 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.

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 a escala piloto. Se remite 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 calidad Ph. Eur, a excepción del agente de recubrimiento. 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/PE/PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea. Se declara que el material de envasado es seguro para el uso de productos que entren en 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/PE/PVDC/AL - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Sin especiales condiciones de conservación

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Sin especiales condiciones de conservación

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 500 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Sin especiales condiciones de conservación

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA que contiene el principio activo, OXCARBAZEPINA en la misma forma que el medicamento de referencia GENERICO - NO CONSTA. Por consiguiente, 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 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \* el solicitante ha realizado un estudio de BE con la dosis de 600 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 600 mg es extrapolable a la dosis de 300 mg, ya que se trata de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA 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

CFA-162.

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: The Clinical Hospital of the Ministry of Health of The Moldavian Republic- Chisinau-The Moldavian Republic

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl located in Bucharest - Romania.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.1.3. Formulación del test

OXCARBAZEPINA CINFA 300mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en la forma farmacéutica COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA (Laboratorios CINFA

S.A., Spain). Número de lote: E001. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos  
Caducidad: Abril 2013. Contenido: 99.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Trileptal 600 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, España). Número de lote: T0701. Caducidad: Febrero 2013. Contenido: 99.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 61 años. Fueron tratados, 40 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

2 h para la oxcarbazepina y 9 horas para el MHD.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de oxcarbazepina y MHD 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 cálculo 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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
Cmax	98.48	86.67-102.99
AUC0-t	97.85	94.81-100.99

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax 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.

## 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo OXCARBAZEPINA, están suficientemente demostradas. El medicamento OXCARBAZEPINA CINFA 300mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.