



# Informe Público de Evaluación

## Furosemida Uxa 40 mg comprimidos 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>

Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

FUROSEMIDA

### Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

30/06/2014

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (furosemida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Seguril 40 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de furosemida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG se solicita como medicamento genérico 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 Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG contiene como principio activo FUROSEMIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

FUROSEMIDA

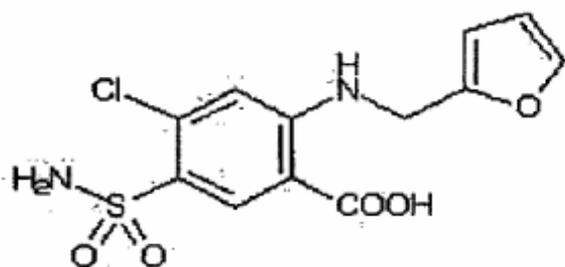
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por un CEP.

#### -Nomenclatura

INN: Furosemide

Nombre químico: 4-chloro-2-(furan-2-ylmethyl) amino]-5-sulphamoylbenzaocid.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>S

Masa molecular: 330.75

CAS No: 54-31-9

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

### **- Propiedades generales**

FUROSEMIDA es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, poco soluble en etanol 96 %, prácticamente insoluble en cloruro de metileno. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. No presenta isomería óptica ni carbonos quirales. Presenta polimorfismo, y la fabricación es siempre de la forma polimórfica I.

### **- Fabricación**

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

### **- 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**

FUROSEMIDA se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

### **- Estabilidad**

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

## **2.2. Producto Final**

### **- Descripción**

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:

FUROSEMIDA  
AGUA PURIFICADA  
ALMIDON DE MAIZ  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA MONOHIDRATO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blíster de Al/PVC/PVDC.

### **- 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 la 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 expediente 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

Sólo la lactosa es de origen animal, recogida de animales sanos, en las mismas condiciones que la leche de consumo humano, 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 blíster de Al/PVC/PVDC. 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 - Al/PVC/PVDC - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: NP

Val. Rec.: NP

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, furosemida en la misma forma que el medicamento de referencia Seguril 40 mg comprimidos. 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 40 mg.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ARL/13-104

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-I). A-31, MIDC, TTC. Industrial Area, Khairane. Navi Mumbai– 400709, Maharashtra India.

Centro analítico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-IV). A-77 MIDC, TTC Industrial Area, Khairane. Navi Mumbai– 400709, Maharashtra India

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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Furosemida 40 mg comprimidos (Ipca Laboratories Ltd., India). Número de lote: AUC113008. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 02/2017 Dic 2016. Contenido: 100.8%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Lasix 40 mg comprimidos (Sanofi-Aventis, Portugal). Número de lote: 2CU7A. Caducidad: 04/2015. Contenido: 102.4%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 53 sujetos porque un sujeto abandonó el estudio por razones personales antes de tomar la medicación. De estos 53, 49 sujetos

completaron todo el estudio. Se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo 50 sujetos, puesto que aunque uno no completó todos los periodos, tenía al menos dos finalizados (uno con el test y otro con la referencia). Hubo otro sujeto que había completado dos periodos también, pero en ambos casos fue solo con la referencia, así que este sujeto no se consideró para concluir bioequivalencia sino que fue utilizado para calcular la variabilidad intra-individual.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

2 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de furosemida 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.1.10. Análisis estadístico

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
$C_{max}$	91.31	82.95-100.51
AUC <sub>0-t</sub>	90.09	85.73-94.66

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<sub>max</sub>.

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

La eficacia y seguridad del principio activo furosemida 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.

### 4.4. 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 furosemida, están suficientemente demostradas. El medicamento Furosemida Uxa 40 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.