Informe Público de Evaluación

Flecainida Normon 100 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos [1]

Flecainida Normon 100 mg comprimidos EFG

Principio Activo

FLECAINIDA ACETATO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/06/2014

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

[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

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Flecainida Normon 100 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Flecainida Normon 100 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (flecainida, en forma de flecainida acetato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Apocard 100 mg comprimidos que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de flecainida, en forma de flecainida acetato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Flecainida Normon 100 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 Flecainida Normon 100 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Flecainida NORMON 100 mg comprimidos EFG contiene como principio activo FLECAINIDA, en forma de FLECAINIDA ACETATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

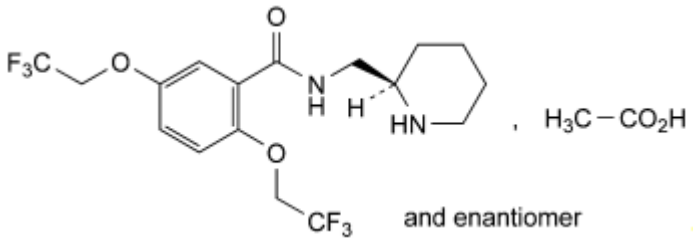
FLECAINIDA, en forma de FLECAINIDA ACETATO

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

- Nomenclatura

INN: Flecainida acetato
Nombre químico: *N*-[(*RS*)-(Piperidin-2-ilmetil)]-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida acetato

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{19}H_{24}F_6N_2O_5$
Masa molecular: 474,4
CAS No: 54143-56-5

La sustancia activa, FLECAINIDA, en forma de FLECAINIDA ACETATO, 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

FLECAINIDA, en forma de FLECAINIDA ACETATO es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, soluble en agua y en etanol anhidro. Es fácilmente souble en ac. Acético diluido y prácticamente insoluble en HCl diluido.

- 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.

- 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

FLECAINIDA, en forma de FLECAINIDA ACETATO 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.

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

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido biconvexo, ranurado, marcado con F y 100 en una cara del comprimido

La composición cualitativa es:

FLECAINIDA ACETATO
ACEITE VEGETAL HIDROGENADO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blister de Al/Al-Poliamida-PVC o en BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60.

- 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 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.
Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

- 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 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

Uso de excipientes especiales: No aplica
Excipientes de declaración obligatoria: No contiene.
Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto el aceite vegetal hidrogenado que es conforme con USP/NF.
Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

- 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:

blister Al/Al-Poliamida-PVC o en BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60. 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.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Al/Al-Poliamida-PVC - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: no procede
Val. Rec.: no procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al-Poliamida-PVC - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: no procede
Val. Rec.: no procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60 - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: no procede
Val. Rec.: no procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60 - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: no procede
Val. Rec.: no procede
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, flecainida, en forma de flecainida acetato, en la misma forma que el medicamento de referencia Apocard. 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 100 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-FLE-13-189. EUDRA-CT: 2013-001980-22

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. España.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22. Barcelona, España.

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, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua. El estudio tiene un diseño secuencial en dos etapas. En la primera etapa se demostró bioequivalencia.

4.2.1.3. Formulación del test

Flecainida 100 mg comprimidos (Lab. Normon, S.A.). Número de lote: GAL-113/D/EC1. Tamaño del lote: 100000. Caducidad: 11/2013. Contenido: 98.3%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Apocard 100 mg comprimidos (Meda Pharma, S.A.U.). Número de lote: GND059B/EC1. Caducidad: 04/2015. Contenido: 98.7%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 35 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 35 sujetos, 35 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.

4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.1.7. Semivida

14 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de flecainida 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 94.12% (IC 94.12%) 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 94.12% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 90.00 -111.11%, por tratarse de un fármaco de estrecho márgen terapético.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC 94.12% del cociente T/R
C_{max}	105.74	100.89-110.84
AUC_{0-t}	99.25	95.19-103.48

Los intervalos de confianza al 94.12% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 90.00 – 111.11% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo flecainida, en forma de flecainida acetato, 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 flecainida, en forma de flecainida acetato, están suficientemente demostradas. El medicamento Flecainida Normon 100 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.