



# Informe Público de Evaluación

## Bromazepam Tarbis 3 mg cápsulas duras 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>

Bromazepam Tarbis 3 mg cápsulas duras EFG

### Principio Activo

BROMAZEPAM

### Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

01/12/2014

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<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 de los medicamentos genéricos Bromazepam Tarbis 1.5, 3 y 6 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Bromazepam Tarbis 1.5, 3 y 6 mg cápsulas duras EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (bromazepam) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Lexatin 1.5, 3 y 6 mg cápsulas, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de bromazepam se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Bromazepam Tarbis 1.5, 3 y 6 mg cápsulas duras 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 Bromazepam Tarbis 1.5, 3 y 6 mg cápsulas duras EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Bromazepam Tarbis 3 mg cápsulas duras EFG contiene como principio activo BROMAZEPAM presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### BROMAZEPAM

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

#### - Nomenclatura

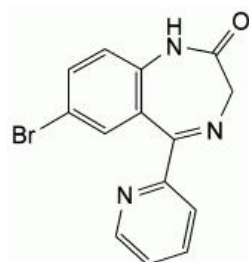
INN:

Bromazepam

Nombre químico:

7-Bromo-5-(pyridin-2-yl)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O

Masa molecular: 316,2

CAS No: 1812-30-02

La sustancia activa, BROMAZEPAM, 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

BROMAZEPAM es un polvo cristalino blanco o amarillento. Prácticamente insoluble en agua poco o bastante soluble en etanol 96% y en cloruro de metileno.

### - 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

BROMAZEPAM 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 tener 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.

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

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: cápsulas de gelatina dura de tamaño nº 4, de color naranja/rojo.

La composición cualitativa es:

BROMAZEPAM  
ALMIDON DE MAIZ  
CÁPSULAS DE GELATINA DURA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA MONOHIDRATO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
OXIDO DE TITANIO  
PONCEAU 4R  
AMARILLO ANARANJADO S (E-110)

La CÁPSULA DURA se acondicionan en AI/AI/PVC.

### - 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.

### - 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 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: Lactosa, Poceau 4R y Amarillo anaranjado S (E-110)

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur Excepto las cápsulas de gelatina que tienen especificaciones internas.

La lactosa y gelatina de las cápsulas cumple las normativas referentes a transmisión de BSE

### - 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 Al/Al/PVC. 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/Al/PVC - 30 cápsulas

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al/PVC - 500 cápsulas

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo bromazepam en la misma forma que el medicamento de referencia Lexatin. 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 6 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 6 mg es extrapolable a las dosis de 1.5 y 3 mg, ya que se trata de cápsulas duras 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

N-BRO-06-115. EUDRACT 2006-006133-40.

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la Paz. Hospital La Paz, C/ Arzobispo Morcillo s/n, 28029 Madrid.

Centro analítico: Laboratorio Normon. C/ Ronda de Vadecarrizo nº 6, 28760 Tres Cantos, Madrid.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

#### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Bromazepam 6 mg cápsulas duras (Normon, España). Número de lote: GAL-1-4. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2010. Contenido: 101.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Lexatin 6 mg cápsulas duras (Roche S.A.). Número de lote: M1018. Caducidad: 02/2011. Contenido: 100.6%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 48 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio antes del ingreso del periodo I por motivos personales y no fue reemplazado.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

28 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

20-30 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de bromazepam 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

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
$C_{max}$	93	83.63-103.83
AUC <sub>0-t</sub>	97	88.57-106.34

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  $T_{max}$ .

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

La eficacia y seguridad del principio activo bromazepam 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 eficacia y seguridad del principio activo bromazepam están suficientemente demostradas. Los medicamentos Bromazepam Tarbis 1.5, 3 y 6 mg cápsulas duras EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.