



Informe Público de Evaluación

Clonazepam Biomed 2 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⁾

Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG

Principio Activo

CLONAZEPAM

Titular de la autorización de comercialización

BIOMED S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/11/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. ESPECIAL CONTROL MÉDICO

⁽¹⁾ 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 Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (clonazepam) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Rivotril, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de clonazepam se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Clonazepam Biomed 2 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 Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Clonazepam Biomed 2 mg Comprimidos EFG contiene como principio activo CLONAZEPAM presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

CLONAZEPAM

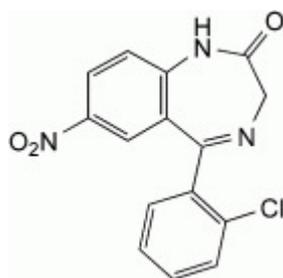
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

-Nomenclatura

INN: Clonazepam

Nombre químico: : 5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₅H₁₀ClN₃O₃
Masa molecular: 315.7
CAS No: [1622-61-3]

La sustancia activa, CLONAZEPAM, sí presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última concesión del CEP

- Propiedades generales

CLONAZEPAM es un polvo blanco cristalino ligeramente amarillo, prácticamente insoluble en agua, poco soluble en alcohol y metanol

- Especificación

La especificación de la sustancia es la descrita en la monografía nº 0890 de Ph. Eur. Como ensayos adicionales según figura en el CEP se incluye límite para cualquier impureza no especificada de $\leq 0.10\%$.

- Estabilidad

Según figura en el CEP se concede un plazo de validez de 5 años al API acondicionado en bolsas de dobles de polietileno introducidas en bidones de polietileno.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG son comprimidos circulares y planos con bordes biselados, de color blanco, birranurado en una cara y liso en la otra. Se puede dividir en dos o cuatro mitades iguales para facilitar el ajuste de la dosis.

La composición cualitativa es:

CLONAZEPAM
ALMIDON PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en PVC-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.

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 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

Todos los excipientes son de calidad Ph. Eur. a excepción de los colorantes de óxido de hierro que cumplen con la monografía de USP. Las especificaciones establecidas son adecuadas. Se adjunta declaración de cada suministrador de excipiente de ausencia de riesgo TSE/BSE al no usarse en su elaboración componentes de origen animal y/o humano. Respecto a la lactosa anhidra, se declara ausencia de riesgo TSE/BSE y cumplimiento con los requisitos e la guía EMEA/410/01 rev 02.

-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-PVDC/AL. 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 - PVC-PVDC/AL

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 25°C - CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, clonazepam en la misma forma que el medicamento de referencia Rivotril. 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 2 mg.

4.2. Estudios Clínicos

Estudio dosis única en ayunas. Dosis 2 mg

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ARL/08/177

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Research Laboratories(I) Pvt.Ltd., A-31, M .I.D.C., T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai-400 709, INDIA.

Centro analítico: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd. A-31, M .I.D .C., T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai-400709. INDIA .

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan 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.

4.2.1.3. Formulación del test

Clonazepam 2 mg comprimidos (NRIM Ltd.,U.K, fabricado por INDOCO REMEDIESLTD.). Número de lote: W51G8P. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 07/2011. Contenido: 101.1%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Rivotril 2 mg comprimidos (Roche Products Ltd., U.K). Número de lote: B1509. Caducidad: 03/2010. Contenido: 99.5%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 40 años. Fueron tratados 26 sujetos, 21 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. (5 sujetos fueron excluidos por razones personales, efectos adversos y dar positivo en el test de drogas).

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

28 días.

4.2.1.7. Semivida

40 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de clonazepam 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 paramétrico

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}	105.04	93.84-117.58
AUC_{0-t}	99.32	93.52-105.48

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} .

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo clonazepam están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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 clonazepam, están suficientemente demostradas. El medicamento Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Y por tanto se recomienda su autorización.