



Informe Público de Evaluación

Bupropion Cinfa 300 mg comprimidos de liberación modificada 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⁾

Bupropion Cinfa 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG

Principio Activo

BUPROPION

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

31/10/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Bupropion Cinfa 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Bupropion Cinfa 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (bupropion, en forma de bupropion hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Elontril 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de bupropion, en forma de bupropion hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Bupropion Cinfa 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada 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 Bupropion Cinfa 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Bupropion cinfa 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG contiene como principio activo BUPROPION, en forma de BUPROPION HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

2.1. Sustancia Activa

BUPROPION, en forma de BUPROPION HIDROCLORURO

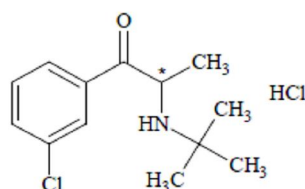
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: *Bupropion hydrochloride*

Nombre químico: 1-Propanone,1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-, hydrochloride, (±)-
(±)-2-(tert-Butylamino)-3-chloropropiophenone hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{13}H_{18}ClNO.HCl$

Masa molecular: 276.21

CAS No: 31677-93-7

La sustancia activa, BUPROPION, en forma de BUPROPION HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

BUPROPION, en forma de BUPROPION HIDROCLORURO es un polvo blanco, soluble en agua, 0.1N ácido clorhídrico y etanol.

- 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

BUPROPION, en forma de BUPROPION HIDROCLORURO 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 de color blanco-crema a amarillo claro, redondo y biconvexo.

La composición cualitativa es:

BUPROPION HIDROCLORURO

Núcleo del comprimido

Povidona

Ácido clorhídrico

Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento:

Etilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) tipo A

Sílice coloidal anhidra

Macrogol 1500

Citrato de trietilo

Hipromelosa

Macrogol 400

Macrogol 8000

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA se acondicionan en Bote de HDPE.

- 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

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 Bote de HDPE. 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:

Bote - Bote de HDPE - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo, bupropion en la misma forma de hidrocloreuro que el medicamento de referencia Elontril. 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.

4.2. Exención

Al ser una formulación de liberación modificada y según la guía europea *Guideline on the pharmacokinetic evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado seis estudios, tres con la dosis de 300 mg en dosis única ayunas, dosis única con alimentos y dosis múltiple en ayunas, y otros tres con la dosis de 150 mg en las mismas condiciones puesto que no son proporcionales.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio 507-12: dosis única en ayunas dosis 300 mg
Estudio 508-12: dosis única con alimentos dosis 300 mg
Estudio 510-12: dosis múltiple con alimentos dosis 300 mg
Estudio 124-11: dosis única en ayunas dosis 150 mg
Estudio 220-13: dosis múltiple en ayunas dosis 150 mg
Estudio 182-11: dosis única con alimentos dosis 150 mg

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

507-12

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Micro Therapeutic Research Labs Private Limited. No.6, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai . 600 059, Tamil Nadu, India.

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

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

4.3.1.3. Formulación del test

Bupropion 300 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003998. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 1K001. Caducidad: 03/2013. Contenido: 100.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 42 años. Fueron tratados 42 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó al inicio del periodo II.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.1.7. Semivida

20 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxi-bupropion 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 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	113.04	104.91-121.80
AUC_{0-t}	113.02	104.69-122.0
$AUC_{0-\infty}$	112.60	104.63-121.18

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 Tmax.

Los resultados del análisis estadístico de hidroxi-bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	108.94	101.46-116.98
AUC_{0-t}	103.63	94.74-113.36
$AUC_{0-\infty}$	104.41	95.31-114.39

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 Tmax.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

508-12.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Micro Therapeutic Research Labs Private Limited. No.6, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai . 600 059, Tamil Nadu, India.

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Bupropion 300 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003998. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.4%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 1K001. Caducidad: 03/2013. Contenido: 100.3%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres sujetos no se personaron al inicio del periodo II, y otro se retiró por motivos personales tras tomar la medicación en el periodo II.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.2.7. Semivida

20 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxi-bupropion 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	106.02	98.37-114.26
AUC_{0-t}	100.31	95.53-105.32

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} .

Los resultados del análisis estadístico de hidroxi-bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	99.73	94.21-105.57
AUC_{0-t}	96.07	89.63-102.98

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} .

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

510-12

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Micro Therapeutic Research Labs Private Limited. No.6, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai . 600 059, Tamil Nadu, India.

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas con 240 mL de agua. Se administró una vez al día durante 8 días consecutivos.

4.3.3.3. Formulación del test

Bupropion 300 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003998. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.4%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 1K001. Caducidad: 03/2013. Contenido: 100.3%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 15 y 55 años. Fueron tratados 44 sujetos, 42 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por vómitos antes de 2 veces la mediana de T_{max} y otro no se personó al inicio del periodo II.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.3.7. Semivida

20 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxibupropion 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max\ ss}$	111.70	103.39-120.68
$C_{min\ ss}$	105.86	97.93-114.43
AUC_{0-t}	107.05	101.71-112.67

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max\ ss}$	103.56	96.74-110.87
$C_{min\ ss}$	99.37	90.12-109.57
AUC_{0-t}	100.85	94.43-107.71

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 Tmax.

4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

124-11

4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.4.2. Diseño del estudio

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

4.3.4.3. Formulación del test

Bupropion 150 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003990. Tamaño del lote: 175.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.8%.

4.3.4.4. Formulación de referencia

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 3K001/2G001u. Caducidad: 01/2014. Contenido: 99.4%.

4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 50 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 50 sujetos, 45 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres

sujetos no se personaron al inicio del periodo II y dos fueron eliminados del estudio por reacciones adversas durante el periodo de lavado del periodo II.

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

4.3.4.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.4.7. Semivida

20 h.

4.3.4.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxibupropion 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).

4.3.4.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.4.10. 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	104.82	94.59-116.15
AUC_{0-t}	105.42	95.58-116.27
$AUC_{0-\infty}$	105.95	96.44-116.39

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} .

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	106.47	96.83-117.06
AUC_{0-t}	108.23	98.71-118.67
$AUC_{0-\infty}$	107.21	97.84-117.47

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} .

4.3.5. Código del Estudio de Bioequivalencia

220-13

4.3.5.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.5.2. Diseño del estudio

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

4.3.5.3. Formulación del test

Bupropion 150 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003990. Tamaño del lote: 175.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.8%.

4.3.5.4. Formulación de referencia

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 3K001/2G001u. Caducidad: 01/2014. Contenido: 99.4%.

4.3.5.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 56 sujetos, 54 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron retirados del estudio por efectos adversos.

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

4.3.5.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.5.7. Semivida

20 h.

4.3.5.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxibupropion 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).

4.3.5.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.5.10. 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	105.08	98.18-112.46
$C_{\tau, ss}$	101.08	93.80-108.93
$AUC_{0-\tau}$	101.14	94.96-107.74

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	101.43	96.88-106.20
$C_{\tau, ss}$	99.92	95.16-104.91
$AUC_{0-\tau}$	101.10	96.72-105.69

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 Tmax.

4.3.6. Código del Estudio de Bioequivalencia

182-11

4.3.6.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility, Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003, Gujarat, 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.

4.3.6.2. Diseño del estudio

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

4.3.6.3. Formulación del test

Bupropion 150 mg comprimidos de liberación modificada (Alembic, India). Número de lote: 1205003990. Tamaño del lote: 175.000. Caducidad: 07/2014. Contenido: 100.1%.

4.3.6.4. Formulación de referencia

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada (GSK, Alemania). Número de lote: 3K001. Caducidad: 01/2014. Contenido: 100.1%.

4.3.6.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 52 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y 46 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo para el bupropion y 45 para el hidroxibupropion debido a que un sujeto presentó valores pre-dosis mayores el 5% de C_{max} , por lo que fue retirado. Dos sujetos no se personaron en el periodo II, uno fue retirado por efectos adversos en el periodo I, tres fueron retirados por una violación del protocolo.

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

4.3.6.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.6.7. Semivida

20 h.

4.3.6.8. Método analítico

Para la determinación de bupropion e hidroxibupropion 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).

4.3.6.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.6.10. 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 de bupropion se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	104.35	95.17-114.41
AUC _{0-t}	98.31	92.08-104.96
AUC _{0-∞}	99.31	93.05-105.99

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	99.54	93.02-106.51
AUC _{0-t}	98.73	91.55-106.47
AUC _{0-∞}	98.39	91.10-106.26

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 Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo bupropion, en forma de bupropion hidrocloreuro, 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 bupropion, en forma de bupropion hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Bupropion Cinfa 150 y 300 mg comprimidos de liberación modificada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.