



# Informe Público de Evaluación

## Zonisamida Normon 25 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>

Zonisamida Normon 25 mg cápsulas duras EFG

### Principio Activo

ZONISAMIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/12/2015

### 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 Zonisamida Normon 25, 50 y 100 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Zonisamida Normon 25, 50 y 100 mg cápsulas duras tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (zonisamida) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Zonegran 25, 50 y 100 mg cápsulas duras, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de zonisamida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Zonisamida Normon 25, 50 y 100 mg cápsulas duras 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 Zonisamida Normon 25, 50 y 100 mg cápsulas duras son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Zonisamida NORMON 25 mg Capsulas duras EFG contiene como principio activo ZONISAMIDA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

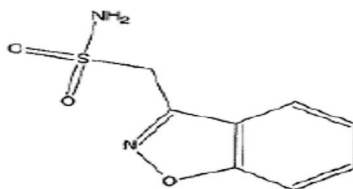
ZONISAMIDA

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

#### - Nomenclatura

INN: Zonisamida  
Nombre químico: 1,2 Benzisoxazol-3-metanosulfonamida

Estructura:



**Zonisamide**

Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>  
Masa molecular: 212,23  
CAS No: 68291-97-4

La sustancia activa, ZONISAMIDA, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

ZONISAMIDA es un polvo blanco . blanquecino, fácilmente soluble en dimetilformamida y bastante soluble en metanol y acetato de etilo.

#### - 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

ZONISAMIDA 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: cápsulas duras. Un cuerpo amarillo y una cápsula de cierre de color amarillo.

La composición cualitativa es:

ZONISAMIDA  
ACEITE VEGETAL HIDROGENADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
LAURILSULFATO DE SODIO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
GELATINA  
DIÓXIDO DE TITANIO (E171)  
ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172)

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en Al/Al-Poliamida-PVC y 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. o BP y 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 y BP.

La gelatina de las cápsulas es de origen animal pero se avala la ausencia de 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 Al/Al-Poliamida-PVC y 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 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-Poliamida-PVC - 14, 28, 56, 84 cápsulas duras

Val. Propuesta: 36 MESES

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

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 - 14, 28, 56, 84 cápsulas duras

Val. Propuesta: 30 MESES

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

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 zonisamida en la misma forma que el medicamento de referencia Zonegran. 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. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100 mg es extrapolable a las dosis de 25 y 50 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-ZON-13-197. Eudra-CT: 2013-004465-14

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit. UAM. Hospital Universitario La Paz. Arzobispo Morcillo s/n 28029 Madrid-España.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22. 2º 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.

##### 4.3.1.2. 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

Zonisamida 100 mg cápsulas duras (Normon, España). Número de lote: GAL-214/D/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 30/04/2014. Contenido: 100.0%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Zonegran 100 mg cápsulas duras (Eisai, España). Número de lote: 107925/EC1. Caducidad: 01/2016. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 30 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por efectos adversos en el periodo I y otro por motivos personales dado que no se personó para el periodo II.

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

60 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de zonisamida 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	100.19	98.13-102.29
AUC <sub>0-72</sub>	101.31	97.95-104.79

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 zonisamida 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 zonisamida están suficientemente demostradas. Los medicamentos Zonisamida Normon 25, 50 y 100 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.