



Informe Público de Evaluación

Furosemida Alter 40 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⁾

Furosemida Alter 40 mg comprimidos EFG

Principio Activo

FUROSEMIDA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

05/10/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Furosemida Alter 40 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Furosemida Alter 40 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (furosemida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Seguril 40 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de furosemida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Furosemida Alter 40 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 Furosemida Alter 40 mg comprimidos 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

Furosemida Alter 40 mg comprimidos EFG contiene como principio activo FUROSEMIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

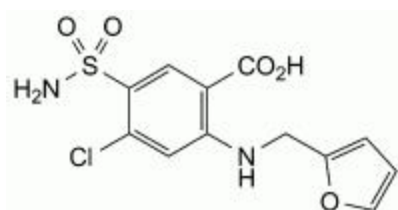
FUROSEMIDA

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

- Nomenclatura

INN: Furosemide (Furosemidum)
Nombre químico: 4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S
Masa molecular: 330.7
CAS N°: 54-31-9
98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

La sustancia activa, FUROSEMIDA, 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

Apariencia: polvo cristalino blanco o amarillento.
Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, bastante soluble en etanol (96 per cent), prácticamente insoluble en metilén cloruro. Se disuelve en soluciones de hidróxidos alcalinos. Presenta polimorfismo.

- 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

FUROSEMIDA 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

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, de unos 7 mm de diámetro, planos, con bordes biselados, grabados con 40+ en una de las caras y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

FUROSEMIDA
ALMIDON DE MAIZ
ALMIDON PREGELATINIZADO DE MAÍZ
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO DE SODIO
POLOXAMERO 407
POVIDONA K 30
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
TALCO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blíster de PVC de color verde-Aluminio.

- 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

Uso de excipientes especiales /

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado,

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 PVC-Aluminio. 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 - PVC-Aluminio - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 3 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 furosemida en la misma forma que el medicamento de referencia Seguril. 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 40 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486030-01

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited, 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020 Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad- 380054 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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

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

4.2.1.3. Formulación del test

Furosemida 40 mg comprimidos (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMN608. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 05/2014. Contenido: 101.6%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Lasilix 40 mg comprimidos (Sanofi Winthrop Industrie, Francia). Número de lote: 2E59D. Caducidad: 07/2015. Contenido: 102.5%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres abandonaron el estudio por motivos personales al inicio del periodo II, dos al inicio del periodo III (09 y 34) y otro al inicio del periodo IV (01). Dos sujetos (21 y 30) fueron retirados en el periodo 2 debido a una violación del protocolo al inicio del periodo III. Sin embargo, debido a que estos cinco sujetos habían tomado al menos una vez el producto test y otra la referencia, se le solicitó a la compañía que se repitiera el análisis farmacocinético y estadístico incluyendo estos sujetos.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

1-1.5 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de furosemida 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}	112.01	102.51-122.40
AUC _{0-t}	104.99	101.11-109.02

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 furosemida 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 furosemida, están suficientemente demostradas. El medicamento Furosemida Alter 40 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.