



# Informe Público de Evaluación

## FEBUXOSTAT CINFA 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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>

FEBUXOSTAT CINFA 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

FEBUXOSTAT

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

25/06/2018

### 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 Febuxostat Cinfa 80 y 120 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Febuxostat Cinfa 80 y 120 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (febuxostat) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Adenuric, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de febuxostat se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Febuxostat Cinfa 80 y 120 mg comprimidos recubiertos con película 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 Febuxostat Cinfa 80 y 120 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia, aunque podrían no figurar todas ellas en la ficha técnica si estuvieran protegidas por el derecho de patentes o de protección de datos.

<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

FEBUXOSTAT CINFA 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo FEBUXOSTAT presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

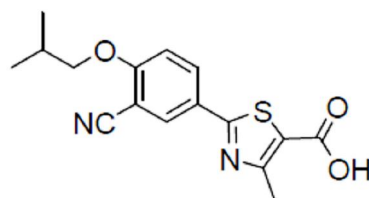
FEBUXOSTAT

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

#### - Nomenclatura

INN: Febuxostat  
Nombre químico: 2-(3-cyano-4-isobutyloxyphenyl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
Masa molecular: 316.37  
CAS No: [144060-53-7]

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

#### - Propiedades generales

FEBUXOSTAT es un polvo blanco cristalino, soluble en acetona, bastante soluble en acetato de etilo, poco soluble en etanol y metanol e insoluble en agua.

#### - 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

FEBUXOSTAT 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 las 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: comprimidos recubiertos con película de color amarillo a amarillo pálido, en forma de cápsula, liso por ambas caras y con %80+ grabado en una de las caras.

La composición cualitativa es:

FEBUXOSTAT

CELULOSA MICROCRISTALINA PH113  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
LAURILSULFATO DE SODIO  
MANITOL (E-421)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
OPADRY AMARILLO  
(POLI) VINIL ALCOHOL  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
MACROGOL 3350  
TALCO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de Aluminium-Aluminium o blíster de PVC/PE PVdC.

### - 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 compromiso de validar con lotes industriales 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: ninguno.

Excipientes de declaración obligatoria: ninguno.

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 blíster de Aluminium-Aluminium o blíster de PVC/PE PVdC. 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 - Aluminium-Aluminium - 14 film-coated tablets

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium-Aluminium - 28 film-coated tablets

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium-Aluminium - 42 film-coated tablets

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium-Aluminium - 56 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 3 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium-Aluminium - 84 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 3 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium-Aluminium - 92 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 3 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 14 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 28 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 42 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 56 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 84 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE PVdC - 92 film-coated tablets  
Val. Propuesta: 24 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: Months  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo febuxostat en la misma forma que el medicamento de referencia Ademuric. 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 tres estudios piloto de bioequivalencia con las dosis de 80 mg con la referencia de EEUU y tras la elección de la formulación adecuada, ha realizado un estudio pivotal con la dosis de 120 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 120 mg es extrapolable a la dosis de 80 mg, ya que se trata de comprimidos recubierto con película 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

CLCD-055-15 (RP.15.0275)

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Syngene Clinical Development (antes Clinigene International Limited), Human Pharmacology Unit, Syngene International Limited, Clinical Development, Tower I, Semicon Park, Electronics City, Phase- II, Hosur Road, Bangalore . 560 100, India.

Centro analítico: Syngene Clinical Development. Human Pharmacology Unit, Syngene International Limited, Clinical Development, Tower I, Semicon Park, Electronics City, Phase- II, Hosur Road, Bangalore . 560 100, 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

Febuxostat 120 mg comprimidos recubiertos con película (AET Laboratories Pvt. Ltd, India). Número de lote: EB029. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2016. Contenido: 101.4%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Adenuric 120 mg comprimidos recubiertos con película (Menarini: Von Heyden GmbH, Alemania). Número de lote: 48011. Caducidad: 06/2017. Contenido: 100.3 %.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 605 sujetos, 59 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 2, por lo que fue eliminado del estudio.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

5 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de febuxostat 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
$C_{max}$	92.63	86.36-99.35
AUC <sub>0-t</sub>	98.76	96.14-101.45

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 febuxostat 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 febuxostat están suficientemente demostradas. Los medicamentos Febuxostat Cinfa 80 y 120 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.