

Informe Público de Evaluación

ESLICARBAZEPINA NORMON 800 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⁾

ESLICARBAZEPINA NORMON 800 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

ESLICARBAZEPINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

21/05/2018

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 del medicamento genérico Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (eslicarbazepina, en forma de eslicarbazepina acetato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Zebinix 800 mg comprimidos que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de eslicarbazepina, en forma de eslicarbazepina acetato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos 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 Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos 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

ESLICARBAZEPINA NORMON 800 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo ESLICARBAZEPINA, en forma de ESLICARBAZEPINA ACETATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

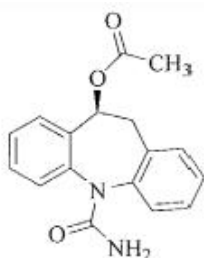
2.1. Sustancia Activa

ESLICARBAZEPINA, en forma de ESLICARBAZEPINA ACETATO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Eslicarbazepine Acetate
Nombre químico: (10S)-10-Acetoxy-10, 11-dihydro-5H-dibenz [b, f]-azepine-5-carboxamide

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₁₆N₂O₃
Masa molecular: 296.32
CAS No: [236395-14-5]

La sustancia activa, ESLICARBAZEPINA, en forma de ESLICARBAZEPINA ACETATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

ESLICARBAZEPINA, en forma de ESLICARBAZEPINA ACETATO es un polvo blanco o casi blanco cristalino, poco soluble 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.

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

ESLICARBAZEPINA, en forma de ESLICARBAZEPINA ACETATO 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 tener contacto con alimentos.

- 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: comprimidos blancos, oblongos, biconvexos, ranurados y grabados con E800 en una de sus caras.

La composición cualitativa es:

ESLICARBAZEPINA ACETATO
POVIDONA
CROSCARMELOSA SODICA
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en PVC/Aluminium y PVDC(60)/Aluminium.

- 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 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

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/Aluminium y PVDC(60)/Aluminium. 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/Aluminium - 20 tablets

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Aluminium - 30 tablets

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Aluminium - 60 tablets

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Aluminium - 90 tablets

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVDC(60)/Aluminium - 20 tablets

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVDC(60)/Aluminium - 30 tablets
Val. Propuesta: 30 meses
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVDC(60)/Aluminium - 60 tablets
Val. Propuesta: 30 meses
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVDC(60)/Aluminium - 90 tablets
Val. Propuesta: 30 meses
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo eslicarbazepina, en la misma forma de acetato en la misma forma que el medicamento de referencia Zebinix. 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 ⁶Guideline 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 800 mg.

4.2. Exención

No se realiza puesto que la solicitud de comercialización es de una sola dosis.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-ESL-16-220. 2016-001871-62

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Kymos Pharma Services S.L. Parc Tecnologic del Vallés Ronda de Can Fatjo, 7B/Carrer Paletes, 7. 028290 Cerdanyola del Vallés. 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 170 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Eslicarbazepina 800 mg comprimidos (Laboratorios Normon. S.A.). Número de lote: G216/A/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 10/2016. Contenido: 98.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Zebinix 800 mg comprimidos (Bial-Portela & C^a, S.A., España). Número de lote: THZP/EC1. Caducidad: 03/2020. Contenido: 98.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 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

10-20 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de eslicarbazepina 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}	99.28	93.48-105.44
AUC_{0-72}	100.23	97.73-102.81

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 eslicarbazepina, en forma de eslicarbazepina acetato, 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 eslicarbazepina, en forma de eslicarbazepina acetato, están suficientemente demostradas. El medicamento Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.