



# Informe Público de Evaluación

## LEVOCETIRIZINA RIC 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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>

LEVOCETIRIZINA RIC 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

### Principio Activo

LEVOCETIRIZINA

### Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

11/09/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

## 1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (levocetirizina) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Xazal 5 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de levocetirizina, en forma de levocetirizina dihidrocloruro, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película 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 Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

LEVOCETIRIZINA RIC 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG contiene como principio activo LEVOCETIRIZINA, en forma de LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

LEVOCETIRIZINA, en forma de LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO

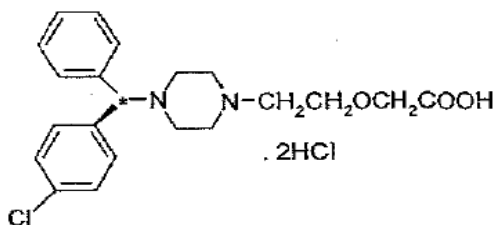
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Levocetirizina hidrocloreuro

Nombre químico: 2-[2-[4[(R)-(4-clorofenil)-fenil-metil]piperazina-1-il]etoxi]acido acetico. Dihidrocloruro

Estructura:



Note\* Chiral center

*Fórmula molecular:*  $C_{21}H_{27}N_2O_3$   
*Masa molecular:* 461,8  
*CAS No:* 130018-87-0

La sustancia activa, LEVOCETIRIZINA, en forma de LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO, presenta monografía en Ph.Eur.

### **-Propiedades generales**

LEVOCETIRIZINA, en forma de LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO es un polvo blanco o blanquecino cristalino ligeramente higroscópico, soluble en agua y metanol.

### **-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**

LEVOCETIRIZINA, en forma de LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO 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 contener la sustancia activa así como 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: Comprimido recubierto con película de color blanco o blanquecino, ovalado, biconvexo, con bordes biselados liso en ambas caras.

La composición cualitativa es:

LEVOCETIRIZINA DIHIDROCLORURO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE DCL 11)  
MACROGOL  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de OPA/Al/PVC/Al y blisters de PVC-PVDC-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.

### **- 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 el 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**

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y los habituales para esta forma farmacéutica.

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 blister de OPA/Al/PVC/Al y blister de PVC-PVDC-Aluminio. 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 - OPA/Al/PVC/Al

Val. Propuesta: 24 MESES

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC-PVDC-Aluminio

Val. Propuesta: 24 MESES

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 Levocetirizina en la misma sal (dihidrocloreto) que el medicamento de referencia Xazal 5 mg comprimidos recubiertos con película. 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/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 5 mg.

#### **4.2. Exención**

No aplica al solicitarse solo una dosis.

#### **4.3. Estudios Clínicos**

Estudio dosis única en ayunas.

##### **4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia**

12-VIN-186

##### **4.3.1.1. Centro clínico y analítico**

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad- 380 015, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad- 380 015, 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 europeas.

#### **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**

Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMM224. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 03/2013. Contenido: 99.4%.

#### **4.3.1.4. Formulación de referencia**

Xysall 5 mg comprimidos recubiertos con película (UCB Pharma, Italia). Número de lote: 33531. Caducidad: 01/2014. Contenido: 97.6%

#### **4.3.1.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 4 sujetos no se personaron en el periodo II y fueron excluidos del estudio. Un sujeto además fue eliminado del estudio farmacocinético por obtener concentraciones pre-dosis.

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

#### **4.3.1.6. Periodo de lavado**

9 días.

#### **4.3.1.7. Semivida**

7,9 ± 1,9 h.

#### **4.3.1.8. Método analítico**

Para la determinación de levocetirizina 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 Cmax 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 Cmax y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

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

N=31	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
Cmax	99.30	94.33-104.54
AUC0-t	99.72	97.41-102.09

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax 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 levocetirizina, en forma de levocetirizina dihidrocloruro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. el diseño 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 levocetirizina, en forma de levocetirizina dihidrocloruro, está suficientemente demostrada. El medicamento Levocetirizina Ric 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.