



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

Informe Público de Evaluación

METICEL 200 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos (1)

METICEL 200 MG CÁPSULAS DURAS EFG

Principio Activo

CELECOXIB

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

12/06/2014

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Meticel 200 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Meticel 200 mg cápsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (celecoxib) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Celebrex, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de celecoxib se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Meticel 200 mg cápsulas duras 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 Meticel 200 mg cápsulas duras EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

METICEL 200 MG CÁPSULAS DURAS EFG contiene como principio activo CELECOXIB presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

CELECOXIB

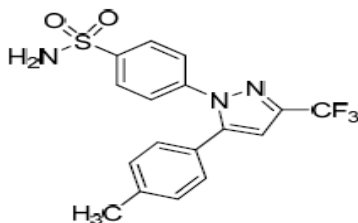
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

-Nomenclatura

INN: Celecoxib

Nombre químico: 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

Masa molecular: 381,37 g/mol

CAS No: 169590-42-5

La sustancia activa, CELECOXIB, presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

CELECOXIB es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente 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

CELECOXIB 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 de color blanco

La composición cualitativa es:

CELECOXIB

CÁPSULAS DE GELATINA DURA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

LACTOSA MONOHIDRATO

LAURILSULFATO SODICO

POVIDONA K30

Las cápsulas se acondicionan en PVC-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.

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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Dos de los excipientes utilizados son de origen animal: lactosa monohidrato y gelatina. En relación a la lactosa se indica que se obtiene de la leche procedente de animales sanos en las mismas condiciones que la leche recogida para el consumo humano. En relación a la gelatina, se presentan CEPs de ausencia de riesgo de TSE para los distintos proveedores.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo.

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

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: ---

Val. Rec.: ----

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, celecoxib en la misma forma que el medicamento de referencia Celebrex. 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 200 mg.

4.2. Exención

Sólo se presenta una dosis, por lo que no se solicita exención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio de dosis única (200 mg) en ayunas con voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ITHUEC-CEL/11-2. EUDRA-CT: 2011-003781-33

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. C/ Diego de León, nº 62. Madrid, España

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. 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, replicado, cuatro secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Celecoxib 200 mg cápsulas duras (Laboratorios Alter S.A.). Número de lote: CLX200-02. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 11/2014. Contenido: 99.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Celebrex cápsulas 200 mg (Laboratorios Pfizer S.A.). Número de lote: B10219830. Caducidad: 02/2014. Contenido: 99.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos (12 hombres y 12 mujeres), 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

14 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de celecoxib 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}	94.24	85.51 – 103.86
AUC _{0-t}	101.54	95.84 – 107.57

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} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo celecoxib 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 celecoxib, están suficientemente demostradas. El medicamento Meticel 200 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.