



# Informe Público de Evaluación

## RIVASTIGMINA FLAS ALTER 1,5 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 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>

RIVASTIGMINA FLAS ALTER 1,5 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG

### Principio Activo

RIVASTIGMINA, RIVASTIGMINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

15/07/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

<sup>(1)</sup> 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 de los medicamentos genéricos Rivastigmina Flas Alter 1.5, 3, 4.5 y 6 mg comprimidos bucodispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rivastigmina Flas Alter 1.5, 3, 4.5 y 6 mg comprimidos bucodispersables EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rivastigmina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Exelon 1.5, 3, 4.5 y 6 mg cápsulas duras, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de rivastigmina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rivastigmina Flas Alter 1.5, 3, 4.5 y 6 mg comprimidos bucodispersables EFG 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 Rivastigmina Flas Alter 1.5, 3, 4.5 y 6 mg comprimidos bucodispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

RIVASTIGMINA FLAS ALTER 1,5 mg , 3 mg 4.5 mg y 6 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG contienen como principio activo RIVASTIGMINA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES.

### 2.1. Sustancia Activa

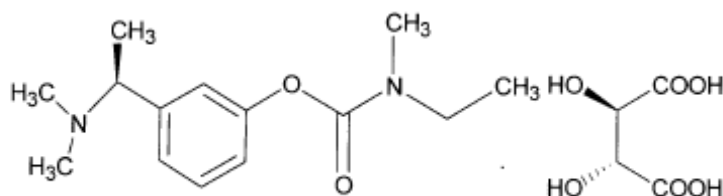
RIVASTIGMINA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### –Nomenclatura

INN: Rivastigmina hidrogeno tartrato  
Nombre químico: (S)-[3-[ $\alpha$ -(dimetilamino)etil]fenil]-N-metiletilcarbamato hidrogeno-(2R,3R) tartrato

Estructura:



*Fórmula molecular:* C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

*Masa molecular:* 400.42 g/mol

*CAS No:* [129101-54-8]

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

### **- Propiedades generales**

RIVASTIGMINA es un polvo blanco cristalino blanco o casi blanco muy soluble en agua y etanol.

### **- 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**

RIVASTIGMINA 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:

Rivastigmina Flas 1,5 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color amarillo no ranurados.

Rivastigmina Flas 3 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color naranja con ranura no funcional por una de sus caras.

Rivastigmina Flas 4,5 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color rosa no ranurados.

Rivastigmina Flas 6 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color rojo con ranura no funcional por una de sus caras.

La composición cualitativa es:

RIVASTIGMINA

AROMA DE NARANJA

ASPARTAMO

CROSPROVIDONA

DEXTRATOS HIDRATADOS

ESTEARATO DE MAGNESIO

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492) (dosis de 1.5, 3 y 4.5 mg)

OXIDO ROJO DE HIERRO (E 172, CI=77491) (dosis de 3, 4.5 y 6 mg)

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en blisters de Al-Al (poliamida/Al/PVC-Al).

### **- 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 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 a excepción del aroma de naranja, los colorantes y los dextratos que presentan monografía en el NF.

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

### **- 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 blisters de Al-Al (poliamida/Al/PVC-Al). Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes. Todos los materiales 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 - Al-Al (poliamida/Al/PVC-Al)

Val. Propuesta: 2 AÑOS

Val. Abrir: n/A

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta comprimidos bucodispersables que contienen el principio activo, rivastigmina, en la misma forma que el medicamento de referencia Exelon cápsulas duras. 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 6 mg dado que la Rivastigmina presenta una farmacocinética no lineal con un aumento de AUC más que proporcional y la mayor sensibilidad para encontrar diferencias en el caso de que existan se encuentra en la dosis alta.

### **4.2. Exención**

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 6 mg es extrapolable a las dosis de 1.5, 3 y 4.5 mg, ya que se trata de comprimidos bucodispersables con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa constante en excipientes, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética no lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC más que proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

## 4.3. Estudios Clínicos

### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

G09-12. N° Eudra CT: 2011-000239-10

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos. Tecnalia. Hospital Txagorritxu. Vitoria, Alava (España).

Centro analítico: Kymos Pharma Services. Parc Científic Barcelona. E-08028.

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 con comida altamente grasa y calórica, dado que en la Ficha Técnica del innovador se indica que se toma con el desayuno y la cena, con 200 mL de agua en el caso de las cápsulas. Los comprimidos bucodispersables se tomarán sin agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Rivastigmina FLAS Alter 6 mg comprimidos bucodispersables EFG (Alter, SA). Número de lote: RVT6. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2012. Contenido: 100.5%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Exelon 6 mg cápsulas duras (Novartis Ltd). Número de lote: B8066. Caducidad: 10/2014. Contenido: 99.9%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. En este sentido, de los 36 primeros voluntarios incluidos en el estudio solamente 24 finalizaron el estudio; con el fin de mantener el poder estadístico se reclutaron otros 12 voluntarios, de los cuales 5 finalizaron el estudio. Los abandonos o retiradas fueron en su mayoría por vómitos en las cuatro primeras horas de la administración. Un total de 29 sujetos completaron el estudio (16 varones y 13 mujeres).

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

1 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de rivastigmina 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
$C_{max}$	92.98	82.52-104.77
$AUC_{0-t}$	96.38	86.03-107.88

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, rivastigmina, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio 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, rivastigmina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rivastigmina Flas Alter 1.5, 3, 4.5 y 6 mg comprimidos bucodispersables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.