



Informe Público de Evaluación

Montelukast Apotex 4 mg granulado 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⁾

Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG

Principio Activo

MONTELUKAST

Titular de la autorización de comercialización

APOTEX EUROPE B.V.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

24/02/2015

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 Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (montelukast, en forma de montelukast sódico) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Singulair 4 mg granulado, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de montelukast, en forma de montelukast sódico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Montelukast Apotex 4 mg granulado 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 Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG contiene como principio activo MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO presentándose en la forma farmacéutica de GRANULADO.

2.1. Sustancia Activa

MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

Nomenclatura

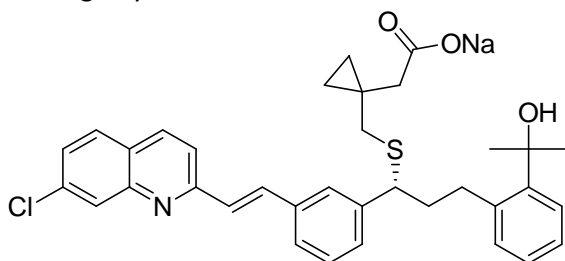
Nomenclature

INN: Montelukast sodium.

Chemical name(s): [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]cyclopropaneacetic acid, monosodium salt.

Sodium salt of 1-[[[1R]-1-[3-[(1E)-2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]cyclopropane acetic acid.

CAS registry no.: 151767-02-1.



Molecular formula: $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$
Molecular mass: 608.18

-Propiedades generales

Montelukast es un polvo blanco amorfo de color blanquecino, higroscópico. Polimorfismo: Una cristalina y una forma amorfa son conocidos. Este proceso de fabricación conduce siempre a la forma amorfa.

Solubilidad: Soluble en metanol, etanol y agua. Prácticamente insoluble en acetonitrilo. Montelukast sódico es soluble en agua a pH 10,0.

Quiralidad: Montelukast sódico tiene un centro asimétrico y es el isómero R.

pH: ~9.3; pKa: ~4.6.

- 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

MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO 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.

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:

Montelukast 4 mg granulado se presenta en forma de granulado de color blanco o casi blanco y conteniendo 4 mg de montelukast (sódico) por sobre. La composición cualitativa es:

Montelukast sódico como sustancia activa.

Excipientes:

Manitol

Hipromelosa

Estearato de magnesio

La función de los excipientes esta descrita y sus concentraciones son adecuados par la vía de administración propuesta.

El granulado de montelukast se acondicionan en sobres de 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 los habituales para esta forma farmacéutica .Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección.

El aroma de cereza y el oxido de hierro cumplen especificaciones del fabricante.

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

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

Se incluyen certificados de ausencia de riesgo de BSE para todos los componentes de la formulación final.

El estearato magnesico es de origen vegetal

- 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 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 /tener contacto con alimentos /preparaciones parenterales...

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Sobre - Aluminio - 28 sobres
Val. Propuesta: 2 años
Cond. Conservación: Inferior a 30°C - Proteger de luz y de Humedad

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un granulado que contiene el principio activo montelukast, en forma de montelukast sódico, en la misma forma que el medicamento de referencia Singulair. 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 4 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-MON-09-143. EUDRA-CT: 2009-011934-92

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Servicio de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. C/ Arzobispo Morcillo, s/n 20029 Madrid, España.

Centro analítico: Departamento I+D. Laboratorios Normon, C/ Ronda de Valdecarrizo, Tres Cantos (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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Montelukast 4 mg granulado (Laboratorios Normon). Número de lote: GAL-1. Tamaño del lote: 40.000 sobres. Caducidad: 06/2011. Contenido: 98.05%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Singulair 4 mg granulado (Merck Sharp & Dohme B.V., España). Número de lote: X4409. Caducidad: 04/2011. Contenido: 100.8%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 60 sujetos, 59 sujetos completaron el estudio y 58 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se presentó en el segundo periodo y otro fue retirado por efectos adversos entre el periodo I y periodo II.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

2.7-5.5 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de montelukast en plasma se ha empleado LC-UV. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.10. 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}	92.39	87.86-97.14
AUC _{0-t}	92.80	89.08-96.69

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} .

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo montelukast, en forma de montelukast sódico, 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.

4.4. 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 montelukast en forma de montelukast sódico, están suficientemente demostradas. El medicamento Montelukast Apotex 4 mg granulado EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.