



Informe Público de Evaluación

Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución

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)

Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución

Principio Activo

BETAMETASONA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ERN, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/02/2014

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 Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (betametasona) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Celestone gotas, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de betametasona se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos. De hecho, son cualitativamente idénticos a los del producto de referencia.

Las indicaciones propuestas para Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución contiene como principio activo BETAMETASONA presentándose en la forma farmacéutica de GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN.

2.1. Sustancia Activa

BETAMETASONA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

El fabricante de la sustancia activa posee certificado de Ph. Eur., para las instalaciones que figuran en la solicitud.

El C.E.P. ha sido remitido junto con la documentación del dossier.

Asimismo el documento CEP incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado.

Se incluye la declaración de la persona cualificada actualizada para todos los lugares de fabricación de la sustancia activa incluyendo a los fabricantes de productos intermedios que se indican en el anexo del CEP:

- Nomenclatura

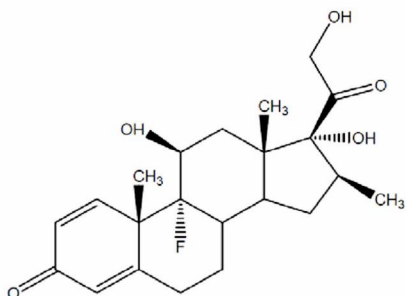
- (INN): *Betamethasone*
- European Pharmacopoeia: *Betamethasone*
- Chemical Names: *9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione*
Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methyl-, (11 β , 16 β)

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

- Company or Laboratory Code: 20039 (*Laboratorios ERN*)
- Chemical Abstract Service (CAS) Registry Number: 378-44-9

Estructura:



- Formula molecular : $C_{22}H_{29}FO_5$
- Peso molecular: 392.47 g/mol

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

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

Propiedades generales:

- Polvo blanco cristalino de blanco a blanquecino
- Practicamente insoluble en agua (66.5 mg/l), bastante soluble en etanol anhidro y muy poco soluble en cloruro de metileno.
- Betametasona contiene 8 centros estereogénicos en las posiciones 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16 y 17.
- Betametasona cumple con el test de rotación específica: Specific Rotation (Ph. Eur.): between $+118^\circ$ and $+126^\circ$ on the dried substance (0.5% in methanol, 20°C).
- Polimorfismo: Se ha descrito que los esteroides podrían presentar polimorfismo. Sin embargo de acuerdo a la información proporcionada por el fabricante el proceso de fabricación y purificación siempre produce la misma forma polimórfica. Adicionalmente el proceso de micronización no afecta adversamente a la forma polimórfica.
- La sustancia activa debe protegerse de la luz de acuerdo a las condiciones de almacenamiento descritas en la monografía de la Farmacopea Europea.

- 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

BETAMETASONA 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

- 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:

La composición cualitativa es:

BETAMETASONA
AGUA PURIFICADA
BENZOATO DE SODIO (E 211)
CITRICO ACIDO, MONOHIDRATO
EDETATO DISODICO DIHIDRATADO
ESENCIA DE NARANJA
HIDROGENO FOSFATO DE SODIO ANHIDRO
PROPILENGLICOL
SACAROSA
SOLUCIÓN DE SORBITOL 70%

Las GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN se acondicionan en Envase cuentagotas con cierre de rosca: Frasco de vidrio topacio tipo III de 30 ml, cerrado con un tapón cuentagotas que consta de una pipeta (1 ml) de polipropileno, una tetina de goma (PVC) y un cierre de rosca inviolable de polipropileno (PP). La pipeta está graduada con marcas de dosificación de 20, 30 y 40 gotas.

- 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 eficacia del conservante ha sido demostrada.

- 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.

La composición cualitativa de la esencia de naranja se ha incluido

- 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 Envase cuentagotas con cierre de rosca. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Frasco de vidrio topacio tipo III de 30 ml, cerrado con un tapón cuentagotas que consta de una pipeta (1 ml) de polipropileno, una tetina de goma (PVC) y un cierre de rosca inviolable de polipropileno (PP). La pipeta está graduada con marcas de dosificación de 20, 30 y 40 gotas.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto /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:

Envase cuentagotas - Envase cuentagotas con cierre de rosca - 30 ml

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: 3 meses

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: Inferior a 25°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un gotas orales en solución que contiene el principio activo betametasona en la misma forma que el medicamento de referencia Celestone gotas. 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.

4.2. Exención

Según la guía europea Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), al ser una solución oral a la misma concentración que el producto de referencia, el solicitante está exento de realizar estudios de bioequivalencia si la cantidad de los excipientes que pueden afectar a la biodisponibilidad es semejante, como ocurre en este caso.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo betametasona están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Como en este caso se trata de una solución oral en el momento de la administración que está exenta de realizar estudios que demuestren la misma biodisponibilidad que el producto de referencia, se considera 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 betametasona, están suficientemente demostradas. El medicamento Cortivel 0,5 mg/ml gotas orales en solución se considera bioequivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.