



Informe Público de Evaluación

Ebastina Flas Cinfa 10 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Ebastina Flas Cinfa 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

Principio Activo

EBASTINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

16/03/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Ebastina Flas Cinfa 10 y 20 mg comprimidos bucodispersables, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ebastina Flas Cinfa 10 y 20 mg comprimidos bucodispersables tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ebastina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Ebastel Flas 10 mg y Ebastel Forte Flas 20 mg, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ebastina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ebastina Flas Cinfa 10 y 20 mg comprimidos bucodispersables 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 Ebastina Flas Cinfa 10 y 20 mg comprimidos bucodispersables son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Ebastina Flas Cinfa 10 mg comprimidos bucodispersables EFG contiene como principio activo EBASTINA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE.

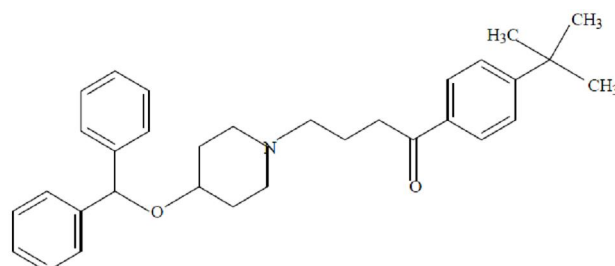
2.1. Sustancia Activa

EBASTINA

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

- Nomenclatura

INN: Ebastine
Nombre químico: 1-[4-terc-Phenylbutylene]-4-[4-(diphenylmethoxy)piperidine]butane-1-ona
Estructura:



Fórmula molecular: $C_{32}H_{39}NO_2$
Masa molecular: 469.7 g/mol
CAS No: [90729-43-4]

La sustancia activa, EBASTINA, sí presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

EBASTINA es un polvo cristalino 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

EBASTINA 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 las 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 bucodispersable blanco, redondo, de 6,5 mm de diámetro.

La composición cualitativa es:

EBASTINA
ASPARTAMO
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
AROMA DE MENTA

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en blíster de AL/PA/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

Uso de excipientes especiales: ninguno

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa (monohidrato), aspartamo

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., a excepción del excipiente aroma de menta que cumple una monografía interna.

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 blíster de AL/PA/PVC/AL. 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 - AL/PA/PVC/AL - 10 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - AL/PA/PVC/AL - 20 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - AL/PA/PVC/AL - 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - AL/PA/PVC/AL - 50 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - AL/PA/PVC/AL - 100 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido bucodispersable que contiene el principio activo, ebastina en la misma forma que el medicamento de referencia Ebastel Flas. 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 20 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg, ya que se trata de comprimidos bucodispersables con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

EAN-P3-526

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada H7V 4B3

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 en ayunas sin agua tras humedecerse la boca previamente durante 5 segundos con 20 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Ebastina 20 mg comprimidos bucodispersables (Seid.S.A. Barcelona, Spain). Número de lote: H-2P. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 04/2015. Contenido: 100.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Ebastel Forte Flas 20 mg liofilizado oral (Industrias Farmacéuticas Almirall Prodesfarma). Número de lote: F-119. Caducidad: 11/2015. Contenido: 96.83%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 58 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado del estudio por una violación del protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.1.7. Semivida

5h (Ebastina), 10-19h (Carebastina).

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ebastina y carebastina 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%.

Definen previamente en el protocolo que se basa la bioequivalencia en el metabolito porque tiene 1000 veces más actividad y la ebastina se puede considerar un pro-fármaco dado que rápidamente se metaboliza en carebastina.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	76.06	65.82-87.89
AUC_{0-t}	98.06	76.66-125.44

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, no demuestran bioequivalencia (si bien la solicitud de autorización está basada en demostrar bioequivalencia con el metabolito por tratarse al ebastina de un pro-fármaco). No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	109.34	99.73-119.87
AUC_{0-t}	109.7	101.35-118.74

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 ebastina 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.

4.5. 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 ebastina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ebastina Flas Cinfa 10 y 20 mg comprimidos bucodispersables han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.