



Informe Público de Evaluación

CETIRIZINA UXA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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⁾

CETIRIZINA UXA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

CETIRIZINA

Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/03/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Cetirizina Uxa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Cetirizina Uxa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (cetirizina, en forma de cetirizina dihidrocloruro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Zyrtec 10 mg comprimidos recubiertos con película que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de cetirizina, en forma de cetirizina dihidrocloruro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Cetirizina Uxa 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Cetirizina Uxa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

CETIRIZINA UXA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo CETIRIZINA, en forma de CETIRIZINA DIHIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

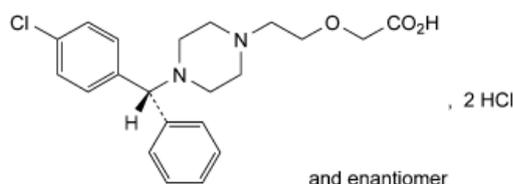
CETIRIZINA, en forma de CETIRIZINA DIHIDROCLORURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Cetirizina dihidrocloruro

Nombre químico: (RS)-2-[2-[4-[(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetic acid dihydrochloride.

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$
Masa molecular: 461,8
CAS No: [83881-52-1]

La sustancia activa, CETIRIZINA, en forma de CETIRIZINA DIHIDROCLORURO, 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.

- Propiedades generales

CETIRIZINA, en forma de CETIRIZINA DIHIDROCLORURO es un polvo blanco o blanquecino, fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en acetona y en cloruro de metileno.

- Fabricación

El proceso de fabricación está avalado por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados.

- Envase /cierre

El material de envase está avalado por el CEP.

- 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: Comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula de color blanco o blanquecino ranurados en una cara y grabados con %10+ en la otra cara.

La composición cualitativa es:
CETIRIZINA DIHIDROCLORURO
ALMIDON DE MAIZ
ALMIDON PREGELATINIZADO
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL
OXIDO DE TITANIO
TALCO PURIFICADO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de PVC/Alu.

- 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

- 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Se presentan certificados de ausencia de 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 PVC/Alu. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

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 las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/Alu . 20 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, cetirizina, en la misma forma de dihidrocloruro que el medicamento de referencia Zyrtec 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 10mg.

4.2. Exención

No es necesario puesto que solo se solicita una dosis

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

011-14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Manipal AcuNova KH Clinical Research Centre, IV floor, Sri Shirdi Sai Baba Cancer Hospital & Research Centre, Manipal- 576 104, India.

Centro analítico: Manipal AcuNova KH Clinical Research Centre, IV floor, Sri Shirdi Sai Baba Cancer Hospital & Research Centre, Manipal- 576 104, India.

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 con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Cetirizina 10 mg comprimidos recubiertos con película (IPca Ltd, India). Número de lote: DXX053002. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/2016. Contenido: 98.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Zyrtek 10 mg comprimidos recubiertos con película (UCB Pharma, UK). Número de lote: 88381. Caducidad: 01/2018. Contenido: 99.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 28 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado del estudio por sufrir un evento adverso durante el periodo de lavado.

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

6-12 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de cetirizina 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}	91.71	86.44-97.31
AUC _{0-t}	99.78	95.83-103.9

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 Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo cetirizina, en forma de cetirizina dihidrocloruro, 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 cetirizina, en forma de cetirizina dihidrocloruro, están suficientemente demostradas. El medicamento Cetirizina Uxa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.