



Informe Público de Evaluación

RIVANEX 9,5 MG/24 H PARCHES TRANSDERMICOS 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⁾

RIVANEX 9,5 MG/24 H PARCHES TRANSDERMICOS EFG

Principio Activo

RIVASTIGMINA

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/02/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA TRANSDÉRMICA

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Rivanex 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h y 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rivanex 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h y 13,3 mg/24 h parches transdérmicos tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rivastigmina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Exelon parches transdérmicos, 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. Rivanex 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h y 13,3 mg/24 h parches transdérmicos 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 Rivanex 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h y 13,3 mg/24 h parches transdérmicos 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

RIVANEX 9,5 MG/24 H PARCHES TRANSDERMICOS EFG contiene como principio activo RIVASTIGMINA presentándose en la forma farmacéutica de PARCHE TRANSDÉRMICO.

2.1. Sustancia Activa (SHODHANA LABORATORIES LIMITED)

RIVASTIGMINA

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

- Nomenclatura

INN: Rivastigmine

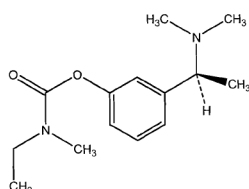
Nombre químico:

3-[(1S)-l-(Dimetilamino)ethyl]phenyl ethyl(methyl)carbamate (Ph. Eur.)

(S)-{3-[a-(Dimetilamino) ethyl]phenyl} -N-methylethylcarbamate (IUPAC)

(-)-m-[[S]-l-(Dimetilamino)ethyl]phenyl ethylmethylcarbamate (WHO)

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₄H₂₂N₂O₂

Masa molecular: 250,3

CAS No: 123441-03-2

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

- Propiedades generales

RIVASTIGMINA es un líquido viscoso, claro, incoloro, amarillo o muy ligeramente marrón, higroscópico, ópticamente activo. Es moderadamente soluble en agua, muy soluble en etanol anhidro y heptano, moderadamente soluble a pH ácido y neutro y ligeramente soluble a pH básico.

- 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

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. Sustancia Activa (INTERQUIM, S.A.)

RIVASTIGMINA

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

- Nomenclatura

INN: Rivastigmine

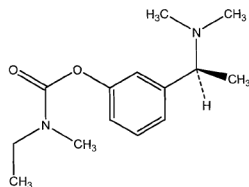
Nombre químico:

3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl ethyl(methyl)carbamate (Ph. Eur.)

(S)-{3-[a-(Dimethylamino) ethyl]phenyl} -N-methylethylcarbamate (IUPAC)

(-)-m-[(S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl ethylmethylcarbamate (WHO)

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₄H₂₂N₂O₂

Masa molecular: 250,3

CAS No: 123441-03-2

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

- Propiedades generales

RIVASTIGMINA es un líquido viscoso, claro, incoloro, amarillo o muy ligeramente marrón, higroscópico, ópticamente activo. Es moderadamente soluble en agua, muy soluble en etanol anhidro y heptano, moderadamente soluble a pH ácido y neutro y ligeramente soluble a pH básico.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

- 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, en forma de RIVASTIGMINA TARTRATO se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad están cubiertos por el CEP.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Parche transdérmico compuesto por tres capas. La capa externa tiene una forma redondeada.

La composición cualitativa es:

RIVASTIGMINA
ADHESIVO ACRILICO
CINTA DE TRANSFERENCIA TERMAL
PELICULA DE POLIESTER
PELICULA DE POLIESTER FLUORO-RECUBIERTA
PELICULA DE POLIESTER SILICONADO
POLI (BUTILMETACRILATO, METILMETACRILATO)
SILICONA ADHESIVA 7-4302 BIO-PSA

Los PARCHES TRANSDÉRMICOS se acondicionan en sobres de papel/PET/aluminio/PAN.

- 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 no son de calidad Ph. Eur., pero son habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH, 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 expediente 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 no son calidad Ph. Eur., sino que cumplen especificaciones internas. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que 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 sobre de papel/PET/aluminio/PAN. 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:

Sobre - papel/PET/aluminio/PAN - 30 parches transdérmicos

Val. Propuesta: 24 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Sobre - papel/PET/aluminio/PAN - 60 parches transdérmicos

Val. Propuesta: 24 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un parche transdérmico que contiene el principio activo rivastigmina en la misma forma que el medicamento de referencia Exelon. 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 modificada y según la guía europea *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms*+ CPMP/EWP/280/96 Corr**), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con las dosis de 13.3 mg/24 h y 9.5 mg/24 h. Dosis única y dosis múltiple en ayunas con la dosis de 9.5 mg/24 h y dosis única en ayunas con la dosis de 13.3 mg/24 h.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio en dosis múltiple con la de 9.5 mg/24 h es extrapolable a las dosis de 4.6 mg/24 h y 13.3 mg/24 h mg, ya que se trata de parches transdérmicos 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

ID 152B13. EudraCT No.: 2013-002369-21

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit, Institute for Internal Medicine 1st Department of Medicine, Debrecen, Hungría.

Centro analítico: ACC GmbH Analytical Clinical Concepts, Schöntalweg 9, D-63849 Leidersbach, Alemania.

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.

4.3.1.3. Formulación del test

Rivastigmina 13.3mg/24 h parches transdérmicos (SK Chemicals Co.,Ltd, Korea) contiene 27 mg de rivastigmina. Número de lote: V021301. Tamaño del lote: 140.000. Caducidad: 27/03/2015. Contenido: 98.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Exelon parches transdérmicos 27 mg de rivastigmina que libera 13.3mg/24 h (Novartis, UK). Número de lote: 454320. Caducidad: 01/2015. Contenido: 96.9%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 53 años. Fueron tratados 48 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto es retirado en el periodo I por reacciones adversas.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

7

4.3.1.7. Semivida

1-2 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}	104.53	98.88-110.51
AUC_{0-t}	104.7	99.70-109.96
$AUC_{0-\infty}$	104.65	99.67-109.87

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

ID 628B10. EudraCT No.: 2010-024489-23

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit, Institute for Internal Medicine 1st Department of Medicine, Debrecen, Hungría.

Centro analítico: ACC GmbH Analytical Clinical Concepts, Schöntalweg 9, D-63849 Leidersbach, Alemania.

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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas.

4.3.2.3. Formulación del test

Rivastigmina 9.5 mg/24 h parches transdérmicos -contiene 18 mg- (SK Chemicals Co.,Ltd, Korea). Número de lote: P021001. Tamaño del lote: 60.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: 100.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Exelon parches transdérmicos 18 mg de rivastigmina que libera 9.5 mg/24 h (Novartis, UK). Número de lote: 198220. Caducidad: 03/2012. Contenido: 96.7%.

Run-in phase: Exelon parches transdérmicos 9 mg de rivastigmina que libera 4.6 mg/24 h (Novartis, UK). Número de lote: 182117. Caducidad: 03/2012. Contenido: 99.5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 41 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 58 años. Fueron tratados 41 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto es retirado en el periodo I por reacciones adversas.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.2.7. Semivida

1-2 h.

4.3.2.8. 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. 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
$C_{max,ss}$	91.74	85.65-98.27
$C_{min,ss}$	93.85	88.18-99.88
$AUC_{0-\tau}$	90.39	85.04-96.07

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.

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

ID 626B10. EudraCT No.: 2010-024405-12

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit, Institute for Internal Medicine 1st Department of Medicine, Debrecen, Hungría.

Centro analítico: ACC GmbH Analytical Clinical Concepts, Schöntalweg 9, D-63849 Leidersbach, Alemania

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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas.

4.3.3.3. Formulación del test

Rivastigmina 9.5 mg/24 h parches transdérmicos -contiene 18 mg- (SK Chemicals Co.,Ltd, Korea). Número de lote: P021001. Tamaño del lote: 60.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: 100.0%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Exelon parches transdérmicos 18 mg de rivastigmina base que libera 9.5 mg/24 h (Novartis, UK). Número de lote: 198220. Caducidad: 05/2012. Contenido: 99.5%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 46 años. Fueron tratados 52 sujetos, 51 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto es retirado en el periodo I por reacciones adversas.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.3.7. Semivida

1-2 h.

4.3.3.8. 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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}	100.63	93.94-107.8
AUC_{0-t}	101.56	96.15-107.27
$AUC_{0-\infty}$	101.54	96.15-107.22

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 rivastigmina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 Rivanex 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h y 13,3 mg/24 h parches transdérmicos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.