

Informe Público de Evaluación

RUPATADINA NORMON 10 MG COMPRIMIDOS 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⁾

RUPATADINA NORMON 10 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

RUPATADINA FUMARATO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

31/05/2017

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 Rupatadina Normon 10 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rupatadina Normon 10 mg comprimidos tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rupatadina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Rinialer, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de rupertadina, en forma de rupertadina fumarato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rupatadina Normon 10 mg comprimidos 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 Rupatadina Normon 10 mg comprimidos 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

RUPATADINA NORMON 10 mg comprimidos EFG contiene como principio activo RUPATADINA, en forma de RUPATADINA FUMARATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

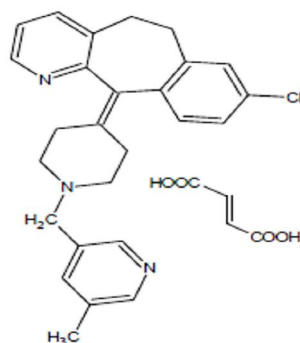
2.1. Sustancia Activa

RUPATADINA, en forma de RUPATADINA FUMARATO
La calidad de la sustancia activa ASMF

- Nomenclatura

INN: Rupatadine fumarate
Nombre químico: 8-Chloro-6,11-dihydro-11-[1-[5-methyl-3-pyridyl)methyl]-4-piperidylidene]-5Hbenzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine Fumarate

Estructura:



Rupatadine Fumarate

Fórmula molecular: $C_{26}H_{26}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$
Masa molecular: 532.03
CAS No: 182349-12-8

La sustancia activa, RUPATADINA, en forma de RUPATADINA FUMARATO, si presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

RUPATADINA, en forma de RUPATADINA FUMARATO es un polvo blanquecino cristalino, bastante soluble en metanol y 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

RUPATADINA, en forma de RUPATADINA FUMARATO 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 activa.

- Estabilidad

No hay periodo de recontrol asignado, por lo que el solicitante se compromete a analizar la sustancia activa antes de su uso.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos redondos, planos y de color salmón claro.

La composición cualitativa es:

RUPATADINA FUMARATO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de Aluminium/Aluminium-Polyamide-PVC, Aluminium/PVC-PVDC y Aluminium/PVDC-PE.

- 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur a excepción de los óxidos de hierro que se controlan de acuerdo a la Directiva 231/2012/EC

Ninguno de los excipientes a excepción de la lactosa es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Se presenta declaración para la lactosa en la que se indica que es apta para el consumo humano.

- 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 blisters de Aluminium/Aluminium-Polyamide-PVC, Aluminium/PVC-PVDC y Aluminium/PVDC-PE. 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 - Aluminium/Aluminium-Polyamide-PVC - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium/PVC-PVDC - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminium/PVDC-PE - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, rupatadina, en forma de rupatadina fumarato en la misma forma que el medicamento de referencia Rinialer. 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 10 mg.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-RUP-15-217. EUDRA-CT: 2015-005496-24

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006 Madrid-España.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 2º Barcelona, 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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, cuatro secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Rupatadina 10 mg comprimidos (Normon, España). Número de lote: G316/D/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 07/2016. Contenido: 98%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Rinialer 10 mg comprimidos (Uriach & Cia). Número de lote: 150086-1/EC1. Caducidad: 11/2017. Contenido: 98%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 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 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de rupatadina 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}	110.01	98.91-122.35
AUC _{0-t}	104.16	96.53-112.41

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 rupatadina, en forma de rupatadina fumarato, 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 rupatadina, en forma de rupatadina fumarato, están suficientemente demostradas. El medicamento Rupatadina Normon 10 mg comprimidos ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.