



# Informe Público de Evaluación

## OTILONIO LESVI 40MG 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

OTILONIO LESVI 40MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

OTILONIO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS LESVI, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

13/02/2018

### 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 de los medicamentos genéricos Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (otilonio, en forma de otilonio bromuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Spasmoclyl 40, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de otilonio, en forma de otilonio bromuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película 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 de disolución in vitro de acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC donde se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo OTILONIO, en forma de OTILONIO BROMURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

OTILONIO, en forma de OTILONIO BROMURO

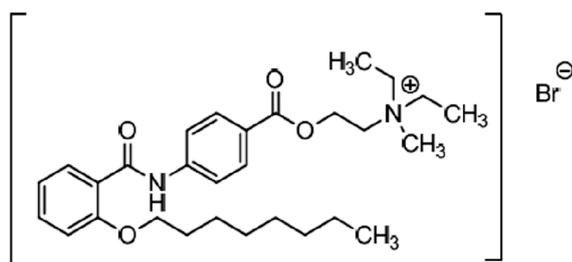
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

INN: Otilonium Bromide.

Nombre químico: N,N-diethyl-N-methyl-2-((4-(2-(octyloxy)benzamido)benzoyl)oxy)ethanaminium bromide

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>29</sub> H<sub>43</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>

Masa molecular: 563.57

CAS No: [26095-59-0].

La sustancia activa, OTILONIO, en forma de OTILONIO BROMURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

OTILONIO, en forma de OTILONIO BROMURO es un polvo blanco ligeramente higroscopico muy soluble en agua y acido acetico, soluble en metanol y practicamente insoluble en hidroxido sodico y acido clorhídrico 1N.

#### - 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

OTILONIO, en forma de OTILONIO BROMURO 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. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son redondos de color blanco.

La composición cualitativa es:

OTILONIO BROMURO  
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIESTEARATO DE GLICEROL  
DIMETICONA  
OPADRY BLANCO

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de aluminio/PVC.

#### - 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

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 blister de aluminio/PVC. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales 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 - aluminio/PVC - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

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, otilonio, en la misma forma (otilonio bromuro) que el medicamento de referencia Spasmocetyl. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase III, con la misma sustancia activa (otilonio), la misma sal (bromuro) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

#### 4.2. Exención

De acuerdo con la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase III (altamente soluble y poco permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador. Se trata de un producto con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 4.5 y 6.8. Sin embargo a pH 1.2, presenta un perfil de disolución rápido (>85% en 30 minutos) lo cual no está permitido en principio para un fármaco de clase III de acción sistémica. Sin embargo, para los de acción local gastrointestinal se puede considerar aceptable una disolución rápida. Estos perfiles son semejantes a los del producto de referencia en el aparato II de la Farmacopea Europea a 50 r.p.m. y 37°C, en medios de disolución tamponados según la Farmacopea Europea a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y al pH de mínima solubilidad.

Este comportamiento del otilonio a pH 1.2 se debe a que a este pH actúa como un tensoactivo, si bien a pH 1.5 (más cercano al que se alcanza en el estómago: %Russell TL, Schmaltz SP, BarnettJL, Jarvenpaa KM. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. Pharm Res. 1990 Jul; 7(7):756-61; %Malagelada JR, Longstreth GF, Summerskill WHJ, Go VLW. 1976. Measurement of gastric functions during digestion of ordinary solid meals in man. Gastroenterol. 70:203. 10+), la disolución es mayor del 85% en 15 minutos, y por lo tanto de disolución muy rápida. El cambio de pH 1.2 a pH 1.5 se considera aceptable en este caso en particular.

#### 4.3. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y poco permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.5, 4.5 y 6.8, realizar una bioexención basándose en BCS clase III.

Características del principio activo:

1. Margen terapéutico: Otilonio no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

2. Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2 4.5 y 6.8) a 37±1°C y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que el otilonio es una molécula altamente soluble.

3. Permeabilidad / absorción: Se demuestra con bibliografía que el fármaco tiene una absorción muy baja con estudio *in vitro* de células Caco-2.

Ref 5: % distribution study with <sup>14</sup>C-otilonium bromide in the rat: evidence for selective tropism for large intestine after oral administration. Stefano Evangelista, Pascal Cochet, Norbert Bromet, Marco Criscuoli, and Carlo Alberto Maggi. Drug metabolism and Disposition, 28:643. 647, 2000+

En este estudio llevado a cabo en ratas donde tras una administración oral con una dosis de otilonio de 2mg / kg marcado radiactivamente con <sup>14</sup>C, se vió que la radiactividad se recogía casi exclusivamente en el tracto gastrointestinal. Cuatro horas tras la administración el 50% de la radiactividad se encontraba en el colon, y al

jejuno e ileum llegó el 5% de la misma en 90 minutos. A las 8 horas los mayores niveles estaban en el ciego y recto con 12 y 9% respectivamente.

La actividad espasmolítica del otilonio la ejerce por acción local en la pared gastrointestinal principalmente en el colon.

Ref 6: %Oral bioavailability and enterohepatic recirculation of otilonium bromide in rats. Beom Soo Shin et al. Arch Pharm Res vol 31, n1, 117-124, 2008+.

Aquí se demuestra que administrando el fármaco en ratas por vía IV a dosis de 1mg/ la biodisponibilidad absoluta era muy baja (1.1%) y la poca cantidad que se absorbía sufría ciclo enterohepático siendo metabolizada en el hígado.

Por lo tanto, el Bromuro de Otilonio se clasifica como fármaco de clase III, por ausencia de datos en humanos que confirme su alta permeabilidad.

Características de la forma farmacéutica:

1. Composición y excipientes:

Los excipientes del medicamento de referencia son: celulosa microcristalina, almidón de maíz, carboximetilalmidón sódico, palmito estearato de glicerol y opadry.

Los excipientes del producto genérico son: celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, glicerol diestearato y opadry.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son iguales cualitativa y cuantitativamente como se le requiere a un fármaco de clase III según la guía europea sobre la investigación de la bioequivalencia.

2. Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución I (cestillos), a 100 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 1.5, 1.6, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 10, 15, 20 y 30 min.

Los perfiles de disolución realizados entre el test y la referencia son semejantes debido a que se disuelve en 15 minutos más del 85% a pH 1.5, 4.5 y 6.8 y en 30 minutos a pH 1.2. Dada la estructura particular de otilonio que hace que se comporte como un tensoactivo a pH 1.2 y según disminuye el pH aumenta su viscosidad haciendo más difícil su solubilidad, se considera apropiado la utilización del pH de 1.5 en lugar de 1.2 como se requiere en la guía de bioequivalencia.

Se comprobó el pH inicial y final de cada solución tampón y se observó que no hubo diferencias significativas.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo otilonio, en forma de otilonio bromuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio *in vitro* presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico 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 otilonio, en forma de otilonio bromuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El medicamento Otilonio Lesvi 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia y por tanto se recomienda su autorización.