

GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDADagencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

VARENICLINA KERN PHARMA 1 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⁾

VARENICLINA KERN PHARMA 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

VARENICLINA

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/01/2025

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 Vareniclina Kern Pharma 0.5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Vareniclina Kern Pharma 0.5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (vareniclina) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Champix 0.5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Vareniclina Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Vareniclina Kern Pharma 0.5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como medicamento 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.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento VARENICLINA KERN PHARMA 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 1 mg de VARENICLINA, en forma de VARENICLINA TARTRATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 2 mg.

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

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

El medicamento se acondiciona en blísteres de Aluminio/Poliamida/Aluminio/PVC y frascos de HPDE.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

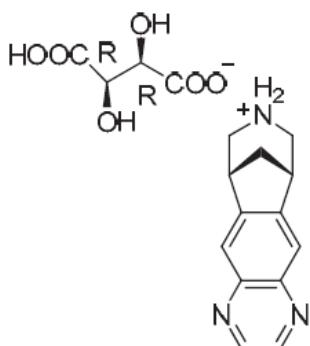
Nomenclatura

INN: VARENICLINA, en forma de VARENICLINA TARTRATO

Número CAS: 375815-87-5

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 361.35 g/mol

Fórmula molecular: C₁₃H₁₃N₃ C₄H₆O₆

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino muy soluble en agua, poco soluble en metanol e insoluble en n-hexano.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en doble bolsa de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 1 mg

Aspecto: Comprimidos biconvexos con forma capsular (10,1 mm x 5,1 mm), recubiertos con película y de color azul claro, con una cara marcada con "1.0" y la otra lisa.

Composición cualitativa:

VARENICLINA TARTRATO

ASCORBICO ACIDO (E 300)

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO

RECUBRIMIENTO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- INDIGO DE CARMIN (E132)
- MACROGOL 400

Envase: blísteres de Aluminio/Poliamida/Aluminio/PVC y frascos de HPDE.

Informe Público de Evaluación

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de Aluminio/Poliamida/Aluminio/PVC y frascos de HPDE. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, vareniclina en la misma forma que el medicamento de referencia Champix. 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, salvo una revisión bibliográfica como parte de la documentación de apoyo en el módulo 5.4.

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

4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, 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. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **) y la ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers (EMA/CHMP/ICH/493213/2018) se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

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 altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Vareniclina 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 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

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

Vareniclina. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SmPC: 1 mg

Contenido de los comprimidos: 0.5 y 1 mg.

pKa1= 1.82 y pKa2= 9.73

La solubilidad de vareniclina se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Condiciones del estudio: $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ en un matraz agitado añadir 1 mg (dosis máxima establecida en el SmPC) en 250 mL por triplicado a pH 0.1, 1.2, 4.5 y 6.8.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH. Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad de vareniclina es de 0.5959 mg/mL, estando este valor muy por encima del valor teórico para describir la molécula como altamente soluble (1 mg/250 mL = 0.004 mg/mL).

Se comprobó el pH inicial y final del ensayo de solubilidad y se observó que no hubo diferencias significativas.

Permeabilidad/absorción

Según se describe en la ficha técnica del innovador, la absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis. Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos.

La compañía presenta una revisión bibliográfica justificando los datos de permeabilidad.

4.3.1 Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente parecidos.

Perfiles de disolución

Se presentan perfiles de disolución bajo las condiciones citadas en la Guía de Bioequivalencia. Se demuestra que los perfiles son similares.

Lotes de estudio:

Los perfiles de disolución se realizaron con tres lotes del test vs uno de la referencia:

Champix 0.5 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer): Número de lote: DK9741. Fecha de caducidad: 06/2021. Contenido: 98%.

Vareniclina 0.5 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V201. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.0000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 99.0%.

Vareniclina 0.5 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V202. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 99.9%.

Vareniclina 0.5 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V203. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 97.3%.

Champix 1 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer): Número de lote: 00023021. Fecha de caducidad: 10/2022. Contenido: 98.8%.

Vareniclina 1 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V301. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.0000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 99.0%.

Vareniclina 1 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V302. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 99.7%.

Vareniclina 1 mg recubiertos con película (Combino Pharm Malta): Número de lote: 22V303. Fecha fabricación: 02/2022. Tamaño lote: 140.000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 140.000 comprimidos. Fecha caducidad: 03/2022. Contenido: 99.9%

Champix 1 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer): Número de lote: DK9741. Fecha de caducidad: 06/2021. Contenido: 98%.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo vareniclina 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 equivalente 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Vareniclina Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Vareniclina Kern Pharma 0.5 mg y 1 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.