

GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDADagencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

PLURALAIS 10 MG CAPSULAS DURAS 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⁾

PLURALAIS 10 MG CAPSULAS DURAS EFG

Principio Activo

MONTELUKAST

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/03/2025

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 del medicamento genérico PLURALAIS 10 MG CAPSULAS DURAS EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. PLURALAIS 10 MG CAPSULAS DURAS EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia (SINGULAIR 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA), que fue autorizado por procedimiento Reconocimiento Mutuo.

La calidad, seguridad y la eficacia de Pluralais 10 mg capsulas duras 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. Pluralais 10 mg capsulas duras 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 Pluralais 10 mg capsulas duras 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.

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento PLURALAIS 10 MG CAPSULAS DURAS EFG, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 10 mg de MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 10 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster formado por una lámina compleja de poliamida/aluminio/PVC y otra de aluminio termosoldadas.

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

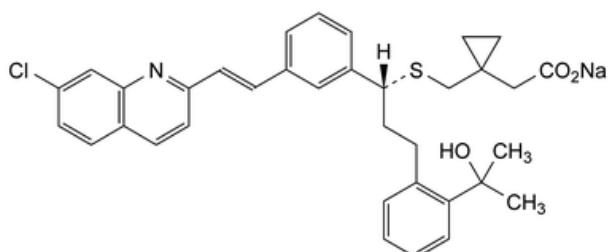
Nomenclatura

INN: MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO

Número CAS: [151767-02-1]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 608 g/mol

Fórmula molecular: C₃₅H₃₅CINaO₃S

Propiedades generales

Polvo blanco a blanquecino higroscópico muy soluble en agua, en cloruro de metileno y etanol.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

Informe Público de Evaluación

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA

Dosis: 10 mg

Aspecto: cápsula dura del nº2 con cuerpo blanco y tapa roja. El tamaño de la cápsula es 18 mm.

Composición cualitativa:

MONTELUKAST SODICO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

COMPOSICION DE LA CAPSULA

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- GELATINA
- OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

Envase: Blíster formado por una lámina compleja de poliamida/aluminio/PVC y otra de aluminio termosoldadas.

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.

La lactosa monohidrato y la gelatina son de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

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 Blíster formado por una lámina compleja de poliamida/aluminio/PVC y otra de aluminio termosoldadas. 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: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de montelukast son bien conocidas. Como montelukast es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental

Dado que Pluralais 10 mg cápsulas duras EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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 (ayunas). Según la ficha técnica del innovador, Singulair puede tomarse con o sin alimentos.

4.2. Exención

No procede ya que se solicita una sola dosis.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-MON/23-4 (Nº EUCT: 2023-506937-30-00)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62, 28006 Madrid, Spain

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor 08038 Barcelona, Spain

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 períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Montelukast 10 mg cápsulas duras (Alter). Número de lote: MLKCP10-01. Tamaño del lote: 120 000. Caducidad: 6/2025. Contenido: 98.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Singulair 10 mg comprimidos recubiertos con película (Organon Salud SL/Schering-Plough Labo NV, España). Número de lote: W038788. Caducidad: 11/2025. Contenido: 100.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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. Período de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

3 h.

Informe Público de Evaluación

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de montelukast 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:

Table 3.3 Bioequivalence evaluation of Montelukast in UECHUP-MON/23-4

Montelukast Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t) ²	105.95	96.64- 116.15	23.07
Cmax	101.82	89.84-115.39	31.40

¹Estimated from the Residual Mean Squares. For replicate design studies report the within-subject CV% using only the reference product data.

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.

Table 3.1.1 Pharmacokinetic data for Montelukast in UECHUP-MON/23-4

Pharmacokinetic parameter of Montelukast	⁴ Arithmetic Means (\pm SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	2489.89 \pm 871.74 ng·h/ml	2389.94 \pm 866.07 ng·h/ml
Cmax	382.40 \pm 147.14 ng/ml	381.57 \pm 147.68 ng/ml
tmax ³	3.50 h (1.00 – 7.00 h)	2.50 h (1.00 – 7.00 h)

¹ AUC_(0-72h) can be reported instead of AUC_(0-t), in studies with a sampling period of 72 h, and where the concentration at 72 h is quantifiable. Only for immediate release products.

² AUC_(0-t) does not need to be reported when AUC_(0-72h) is reported instead of AUC_(0-t).

³ Median (Min, Max)

⁴ Arithmetic Means (\pm SD) may be substituted by Geometric Mean (\pm CV%)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo MONTELUKAST, en forma de MONTELUKAST SODICO 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Pluralais 10 mg cápsulas duras EFG, están suficientemente demostradas. El medicamento Pluralais 10 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.