

GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDADagencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

AVANZEL 137 MICROGRAMOS/50 MICROGRAMOS /APLICACIÓN SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL

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⁾

AVANZEL 137 MICROGRAMOS/50 MICROGRAMOS /APLICACION SUSPENSION PARA
PULVERIZACION NASAL

Principio Activo

AZELASTINA, FLUTICASONA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

05/05/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA NASAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento híbrido Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion,suspension para pulverizacion nasal, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion,suspension para pulverizacion nasal tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (azelastina, en forma de azelastina hidrocloruro y fluticasona, en forma de fluticasona propionato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Dymista 137 microgramos/50 microgramos/aplicación suspensión para pulverización nasal, que fue autorizado por procedimiento descentralizado.

La calidad, seguridad y la eficacia de azelastina, en forma de azelastina hidrocloruro y fluticasona, en forma de fluticasona propionato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion,suspension para pulverizacion nasal se solicita como medicamento híbrido 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 Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion,suspension para pulverizacion nasal son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional de moderada a grave y rinitis alérgica perenne si la monoterapia con antihistamínico o glucocorticoide intranasal se considera insuficiente.

⁽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 AVANZEL 137 µg / 50 µg /APLICACIÓN,SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL, se presenta como SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL y contiene 137 µg/50µg/aplicación de AZELASTINA, en forma de AZELASTINA HIDROCLORURO y FLUTICASONA, en forma de FLUTICASONA PROPIONATO como sustancias activas.

La dosis máxima diaria es 274 µg / 100 µg respectivamente.

El medicamento se acondiciona en Frascos de cristal ámbar de Tipo I, equipado con una bomba pulverizadora, un aplicador nasal de polipropileno (accionador) y un tapón de protección contra el polvo, que contiene 23 g (al menos 120 aplicaciones) de suspensión.

2.1. Sustancia Activa AZELASTINA HIDROCLORURO

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

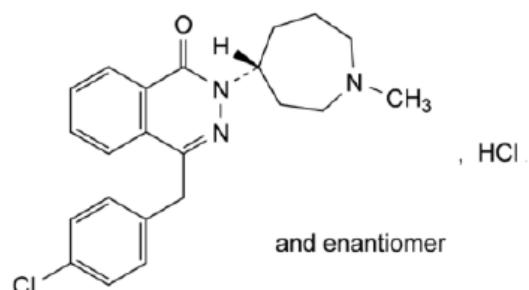
Nomenclatura

INN: AZELASTINA, en forma de AZELASTINA HIDROCLORURO

Número CAS: [79307-93-0]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 418,4 g/mol

Fórmula molecular: C₂₂H₂₅Cl₂N₃O

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico. Moderadamente soluble en agua, soluble en etanol anhidro y cloruro de metileno. Se trata de una mezcla racémica de dos isómeros ópticos. Puede existir en diferentes formas polimorfas.

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.

Informe Público de Evaluación

Estabilidad

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

2.2. Sustancia Activa FLUTICASONA PROPIONATO

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

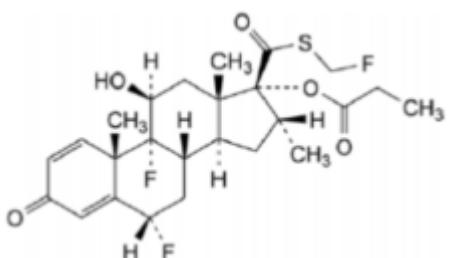
Nomenclatura

INN: FLUTICASONA, en forma de FLUTICASONA PROPIONATO

Número CAS: [80474-14-2]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 500,6 g/mol

Fórmula molecular: C₂₅H₃₁F₃O₅S

Propiedades generales

Polvo blanco o casi blanco, poco higroscópico, prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en cloruro de metileno y poco soluble en etanol al 96 por ciento. Es ópticamente activo con nueve centros quirales. Exhibe polimorfismo y existe en dos formas polimórficas.

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.

2.3. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL

Dosis: 137 µg/50µg/aplicación

Aspecto: Suspensión blanca homogénea

Página 3 de 7

MINISTERIO DE SANIDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

Informe Público de Evaluación

Dispositivo de administración: Aplicador nasal

Composición cualitativa:

AZELASTINA HIDROCLORURO
FLUTICASONA PROPIONATO
AGUA PURIFICADA
ALCOHOL FENILETÍLICO
CELULOSA MICROCRISTALINA Y CARMELOSA SÓDICA
DISOLUCIÓN DE CLORURO DE BENZALCONIO
EDETATO DE DISODIO
GLICEROL (E-422)
POLISORBATO 80

ENVASE PRIMARIO: Frasco de vidrio ámbar de Tipo I, equipado con una bomba pulverizadora, un aplicador nasal de polipropileno (accionador) y un tapón de protección contra el polvo, que contiene 23 g (al menos 120 aplicaciones) de suspensión.

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.

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 Frasco de vidrio ámbar de Tipo I, equipado con una bomba pulverizadora, un aplicador nasal de polipropileno (accionador) y un tapón de protección contra el polvo, que contiene 23 g (al menos 120 aplicaciones) de suspensión.

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: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación. No refrigerar o congelar.

Período de validez en uso: 6 meses

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una suspensión para pulverización nasal que contiene el principio activo, azelastina, en forma de azelastina hidrocloruro y fluticasona, en forma de fluticasona propionato en la misma forma que el medicamento de referencia Dymista. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios clínicos de equivalencia terapéutica.

En este caso, se trata de una suspensión para pulverización nasal que presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y excipientes que el producto de referencia y el solicitante, siguiendo la guía europea de productos de inhalación (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr) y de la FDA “*BA_BE for nasal aerosol sprays local action 2003*”, pretende demostrar equivalencia por medio de una comparación *in vitro* de las características ambos productos. Ademas se aporta una revisión de la bibliografía científica relevante.

4.2. Exención

Según la guía de la FDA “*Guidance for Industry-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, April 2003*” se han realizado los siguientes test:

1. Contenido de la activación a lo largo de la vida del envase (SAC). (IVBE) (bioequivalencia *in vitro*).
2. Distribución del tamaño de las gotas por difracción láser (DSD). (IVBE)
3. Distribución del tamaño de las partículas del fármaco por el impactador en cascada.
4. Distribución del tamaño de las partículas del fármaco por microscopía.
5. Patrón de pulverización.
6. Geometría de la pluma.
7. Imprimación (cebado) y re-imprimación. (IVBE)

4.3. Estudios *in vitro*

Los siguientes test (IVBE, bioequivalencia *in vitro*) se realizaron en los laboratorios Elpen Pharmaceutical Co. Inc y el análisis estadístico en Quantics.

- Contenido de la activación a lo largo de la vida del envase (1).
- Distribución del tamaño de las gotas por difracción láser (2).
- Imprimación (cebado) y re-imprimación (7).

1. Contenido de una pulsación única a lo largo de la vida del envase.

La prueba de contenido de una pulsación única determina las cantidades de los APIs propionato de fluticasona y clorhidrato de azelastina a lo largo de la vida del envase y debe garantizar una distribución uniforme de los API en relación con la declaración de la etiqueta desde el principio hasta el final del envase. Para la comparación y demostración de la bioequivalencia, el producto (T) debe suministrar una cantidad equivalente de medicamento en relación con el producto (R) a lo largo del número de pulsaciones indicado en la etiqueta.

Los test se realizaron en los laboratorios Elpen Pharmaceutical Co. Inc.

| Product | Batch Number | Expiry date | Number of Devices |
|---------|--------------|--------------|-------------------|
| Test | EP172P1 | Not provided | 10 |
| | EP172P2 | Not provided | 10 |
| | EP172P3 | Not provided | 10 |
| Ref | IC00533 | 05/2022 | 10 |
| | IC90935 | 09/2021 | 10 |
| | IC00169 | 01/2022 | 10 |

Se midió al comienzo de la etapa de vida, es decir, el primer accionamiento y al final de la etapa de vida, es decir, la última pulsación según la declaración de la etiqueta. Por lo tanto 10 observaciones para la referencia y 10 para el test (siendo 3 lotes de referencia y 3 del test al comienzo y al final de la vida del producto), se evaluaron un total de 120 observaciones.

Resumen estadístico

| Product | Measure | Sector | N | | Mean | | SD | | %CV | | Pooled variance | GMR, % (90% CI) | Pass / fail |
|------------------------|---------|--------|-----|------|--------|--------|------|------|------|------|-----------------|-------------------------|-------------|
| | | | Ref | Test | Ref | Test | Ref | Test | Ref | Test | | | |
| Azelastine HCl | Amount | B,E | 60 | 60 | 138.05 | 140.25 | 3.61 | 2.21 | 2.62 | 1.58 | 0.00052 | 101.52 (100.92, 102.32) | PASS |
| Fluticasone propionate | Amount | B,E | 60 | 60 | 50.76 | 51.34 | 1.45 | 0.84 | 2.86 | 1.64 | 0.00061 | 101.17 (100.41, 101.93) | PASS |

Se demuestra BE entre el test y la referencia y se encuentra dentro del ±15% requerido.

2. Distribución del tamaño de las gotas por difracción láser.

El test de distribución del tamaño de las gotas por difracción láser se realizó al comienzo y al final de la vida del envase por cada observación analizada a 2 distancias del láser. Por lo tanto 10 observaciones para la referencia y 10 para el test (siendo 3 lotes de referencia y 3 del test al comienzo, al final de la vida del producto y a 2 distancias), se evaluaron un total de 240 observaciones.

Resultado estadístico

| Measure | Sector | Distance | N | | Mean | | SD | | %CV | | Pooled variance | GMR, % (90% CI) | Pass / fail |
|----------------------------|--------|----------|-----|------|-------|-------|------|------|-------|-------|-----------------|-------------------------|-------------|
| | | | Ref | Test | Ref | Test | Ref | Test | Ref | Test | | | |
| Cumulative % volume <10 µm | B,E | 3cm | 60 | 60 | 7.67 | 7.04 | 1.12 | 0.65 | 14.55 | 9.22 | 0.01445 | 92.27 (88.97, 95.59) | PASS |
| | | 6cm | 60 | 60 | 6.74 | 6.59 | 0.74 | 0.78 | 11.02 | 11.80 | 0.01297 | 97.59 (94.38, 101.11) | PASS |
| D10 | B,E | 3cm | 60 | 60 | 11.98 | 12.60 | 1.04 | 0.71 | 8.64 | 5.61 | 0.00544 | 105.37 (103.04, 107.75) | PASS |
| | | 6cm | 60 | 60 | 13.93 | 14.20 | 1.24 | 1.24 | 8.89 | 8.77 | 0.0085 | 101.90 (99.20, 104.61) | PASS |
| D50 | B,E | 3cm | 60 | 60 | 354.8 | 37.80 | 3.37 | 2.61 | 9.51 | 6.91 | 0.00695 | 106.79 (104.12, 109.52) | PASS |
| | | 6cm | 60 | 60 | 34.84 | 35.65 | 2.47 | 2.15 | 7.08 | 6.02 | 0.00424 | 102.39 (100.40, 104.43) | PASS |
| D90 | B,E | 3cm | 60 | 60 | 90.83 | 94.43 | 6.61 | 5.27 | 7.28 | 5.58 | 0.00426 | 104.09 (102.05, 106.16) | PASS |
| | | 6cm | 60 | 60 | 74.39 | 76.98 | 6.64 | 5.34 | 8.92 | 6.94 | 0.00621 | 103.63 (101.19, 106.15) | PASS |
| Span | | 3cm | 60 | 60 | 2.23† | 2.17 | 0.09 | 0.05 | 4.19 | 2.16 | 0.00109 | 97.08 (96.11, 98.05) | PASS |
| | | 6cm | 60 | 60 | 1.73 | 1.76 | 0.07 | 0.06 | 4.05 | 3.32 | 0.00134 | 101.76 (100.64, 102.89) | PASS |

Se demuestra BE entre el test y la referencia y se encuentra dentro del ±15% requerido.

3. Distribución del tamaño de las partículas del fármaco por el impactador en cascada.

Se aportan los gráficos y datos demostrando que cumple los criterios de aceptación correspondientes.

4. Distribución del tamaño de las partículas del fármaco por microscopía.

Realizados los estudios solicitados, los datos obtenidos se encuentran dentro de los criterios establecidos.

5. Patrón de pulverización y 6. Geometría de la pluma.

Una vez realizados los estudios adecuados, datos obtenidos cumplen con los criterios de aceptación.

7. Imprimación (cebado) y re-imprimación.

El test de primación (cebado) se realizó al comienzo de la vida del envase por cada observación analizada empleando el método para la determinación de liberación de dosis. El test de re-primación se realizó después de 8 días utilizando el mismo método.

Se evaluaron 10 observaciones para la referencia y 10 para el test, por lo tanto, se realizaron un total de 120 observaciones.

Resultado estadístico

| Outcome | Product | Measure | Sector | N | | Mean | | SD | | %CV | | Poced. variante | GMR, % (90% CI) | Pass/ fail |
|------------|------------------------|---------|--------|------|-------|--------|--------|------|-------|------|------|-----------------|-------------------------|------------|
| | | | | #Ref | #Test | Ref | Test | #Ref | #Test | Ref | Test | | | |
| Priming | Azelastine HCl | Amount | B | 30 | 30 | 137.83 | 139.57 | 182 | 104 | 13.2 | 0.75 | 0.00012 | 101.26 (100.79, 101.73) | PASS |
| Priming | Fluticasone propionate | Amount | B | 30 | 30 | 50.99 | 51.29 | 0.81 | 0.55 | 1.59 | 1.07 | 0.00018 | 100.59 (100.00, 101.18) | PASS |
| Re-priming | Azelastine HCl | Amount | B | 30 | 30 | 138.33 | 140.48 | 245 | 287 | 17.7 | 20.5 | 0.00037 | 101.51 (100.68, 102.35) | PASS |
| Re-priming | Fluticasone propionate | Amount | B | 30 | 30 | 50.77 | 51.07 | 103 | 84 | 20.9 | 1.55 | 0.00035 | 100.60 (99.79, 101.41) | PASS |

Se demuestra BE entre el test y la referencia y se encuentra dentro del ±15% requerido.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo azelastina, en forma de azelastina hidrocloruro y fluticasona, en forma de fluticasona propionato están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El titular de la autorización de comercialización ha demostrado mediante estudios de bioequivalencia que el perfil farmacocinético del producto es similar al perfil farmacocinético del 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 de los monocomponentes.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion, suspension para pulverizacion nasal están suficientemente demostradas. El medicamento Avanzel 137 microgramos/50 microgramos /aplicacion, suspension para pulverizacion nasal ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.