

Informe Público de Evaluación

CLOPERASTINA NUTRA ESSENTIAL 3,54 MG/ML JARABE

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⁾

CLOPERASTINA NUTRA ESSENTIAL 3,54 MG/ML JARABE

Principio Activo

CLOPERASTINA FENDIZOATO

Titular de la autorización de comercialización

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/10/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

SIN RECETA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Cloperastina Nutra Essential 3,54 mg/mL jarabe, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Cloperastina Nutra Essential 3,54 mg/ml jarabe tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo cloperastina (en forma de cloperastina fendizoato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Flutox, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de cloperastina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Cloperastina Nutra Essential 3,54 mg/mL jarabe 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 Cloperastina Nutra Essential 3,54 mg/ml jarabe 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

El medicamento CLOPERASTINA NUTRA ESSENTIAL 3,54 MG/ML JARABE, se presenta como JARABE y contiene 3,54 mg/ml de CLOPERASTINA, en forma de CLOPERASTINA FENDIZOATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 106,2 mg.

El medicamento se acondiciona en frasco provisto de cierre de seguridad a prueba de niños, fabricado en tereftalato de polietileno.

El envase de 120 ml contiene una jeringa dosificadora graduada de 5 ml con cilindro de polipropileno y pistón de polietileno de alta densidad con marcas cada 0,25 ml.

El envase de 200 ml contiene un vaso dosificador de 2 a 20 ml fabricado en polipropileno y una jeringa dosificadora graduada de 5 ml con cilindro de polipropileno y pistón de polietileno de alta densidad con marcas cada 0,25 ml.

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.

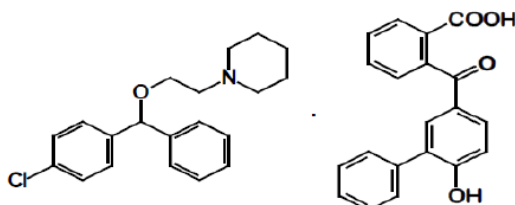
Nomenclatura

INN: CLOPERASTINA, en forma de CLOPERASTINA FENDIZOATO

Número CAS: [85187-37-7]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 648.21 g/mol

Fórmula molecular: $C_{40}H_{38}ClNO_5$ ($C_{20}H_{24}ClNO \cdot C_{20}H_{14}O_4$)

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, poco soluble en etanol y en metanol, prácticamente insoluble en agua y éter etílico. La sustancia activa es racémica.

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 bolsa de polietileno de doble capa en un bidón de fibra. 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: JARABE

Dosis: 3,54 mg/ml

Aspecto: suspensión oral de color blanco, libre de sustancias extrañas y con olor característico a plátano.

Dispositivo de administración: Jeringa para uso oral y Vaso dosificador.

Composición cualitativa:

CLOPERASTINA FENDIZOATO

PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO (E-218)

PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO (E-216)

MACROGOL ESTEARATO

CELULOSA MICROCRISTALINA Y CARMELOSA SÓDICA

SACAROSA

AROMA DE PLATANO:

- SUSTANCIAS AROMATIZANTES
- PREPARADOS AROMATIZANTES
- METILEUGENIOL

AGUA PURIFICADA

Envase: frasco provisto de cierre de seguridad a prueba de niños, fabricado en tereftalato de polietileno.

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 frasco provisto de cierre de seguridad a prueba de niños, fabricado en tereftalato de polietileno. 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

Período de validez en uso: 18 meses

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un jarabe que contiene el principio activo cloperastina fendizoato, en la misma forma que en el medicamento de referencia. 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 dos estudios de bioequivalencia.

4.2. Exención

No aplica.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio CLOP7421 (Sponsor's code: FMLD-CROACIA-51) (JFDA code:260/BIO/21): Estudio de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

Estudio CLOP24002 (Sponsor's code: FMLD-CROACIA2-60) (JFDA code:64/BIO/2): Estudio de dosis única en ayunas, sin agua.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio CLOP7421 (Sponsor's code: FMLD-CROACIA-51) (JFDA code:260/BIO/21): estudio de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Arab Pharmaceutical Industry Consulting /Pharmaceutical Research Unit Amman-Jordania, 19, Yajooz Street, Al-Jubaiha P.O, Box 1084, Sweileh 11910, Jordania.

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 periodos, de dosis única (10 mL) en ayunas con 240 mL de agua (el vaso de dosificación fue enjuagado tres veces con parte del volumen y administrado a cada sujeto. El volumen restante de agua fue administrado a continuación).

4.3.1.3. Formulación del test

Cloperastina 3.54 mg/mL jarabe (Edefarm S.L, España). Número de lote: 1S056A-120. Tamaño del lote: 300 litros. Caducidad: 09/2022. Contenido: 101.41%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Flutox 3.54 mg/mL jarabe (Zambon SAU, España). Número de lote: 20045149. Caducidad: 02/2023. Contenido: 99.15%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 60 sujetos, pero 54 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

14 días.

4.3.1.7. Semivida

24 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de cloperastina en plasma se ha empleado LC-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:

	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals		CV% ¹
		CI 90 lower limit	CI 90 higher limit	
Ln (C_{max}) (ng/mL)	106.74	97.31	117.09	29.29
Ln (AUC_{0-72}) (hr*ng/mL) ²	101.22	94.96	107.90	20.00

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 t_{max} .

Pharmacokinetic parameter	⁴ Arithmetic Means (±SD)	
	Cloperastine 3.54 mg/mL Syrup (Test product)	Flutox® 3.54 mg/mL Syrup (Reference product)
AUC_{0-72h} (hr*ng/mL) ¹	64.731 (35.389)	62.842 (32.999)
$AUC_{0-\infty}$ ²	Not applicable	Not applicable
C_{max} (ng/mL)	3.773 (2.339)	3.435 (2.080)
t_{max} (h) ³	5.00 (3.00, 8.00)	5.00 (3.50, 12.00)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio CLOP24002 (Sponsor's code: FMLD-CROACIA2-60) (JFDA code:64/BIO/2): estudio de dosis única en ayunas, sin agua.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Arab Pharmaceutical Industry Consulting /Pharmaceutical Research Unit Amman-Jordania, 19, Yajooz Street, Al-Jubaiha P.O, Box 1084, Sweileh 11910, Jordania.

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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única (10 mL) en ayunas (sin administración concomitante de agua).

4.3.2.3. Formulación del test

Cloperastina 3.54 mg/mL jarabe (Edefarm S.L, España). Número de lote: 1S057-200. Tamaño del lote: 300 litros. Caducidad: 08/2024. Contenido: 104.8%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Flutox 3.54 mg/mL jarabe (Zambon SAU, España). Número de lote: 20059338. Caducidad: 07/2026. Contenido: 104.24%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 46 años. Fueron tratados 59 sujetos, 57 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico los datos de 56 sujetos de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Periodo de lavado

11 días.

4.3.2.7. Semivida

24 horas.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de cloperastina en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. 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:

	Geometric Mean Ratio Test/Ref	90% CIs		CV% ¹
		Lower limit	Higher limit	
Ln (C_{max}) (ng/mL)	112.11	102.38	122.77	29.30
Ln (AUC ₀₋₇₂) (h·ng/mL)	112.17	105.37	119.40	19.94

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 t_{max} .

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Cloperastine 3.54 mg/mL Syrup (Test product)	Flutox [®] 3.54 mg/mL Syrup (Reference product)
AUC _{0-72h} (h·ng/mL)	61.296 (34.986)	52.591 (26.469)
AUC _{0-∞} ¹	NA	NA
C _{max} (ng/mL)	3.561 (2.344)	2.958 (1.636)
T _{max} (h) ²	5.50 (4.50, 8.00)	5.50 (3.50, 10.00)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo cloperastina, en forma de cloperastina fendizoato, 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 principio activo cloperastina están suficientemente demostradas. El medicamento Cloperastina Nutra Essential 3,54 mg/ml jarabe ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.