

Informe Público de Evaluación

VARENICLINA COMBIX 0,5 MG + 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 COMBIX 0,5 MG + 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

VARENICLINA TARTRATO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/10/2025

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 Combix 0.5mg, 1mg y 0.5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Vareniclina Combix 0.5mg, 1mg y 0.5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (vareniclina como tartrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Champix comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de vareniclina, en forma de vareniclina tartrato, 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 Combix 0.5mg, 1mg y 0.5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG se solicitan como medicamentos 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.

Las indicaciones propuestas para Vareniclina Combix 0.5mg, 1mg y 0.5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película 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.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento VARENICLINA COMBIX 0,5 MG + 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 0.5 + 1 mg de VARENICLINA, en forma de VARENICLINA TARTRATO y VARENICLINA, en forma de VARENICLINA TARTRATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 2 mg.

El medicamento se acondiciona en Blísteres de PVC/Aclar-Alu.

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.

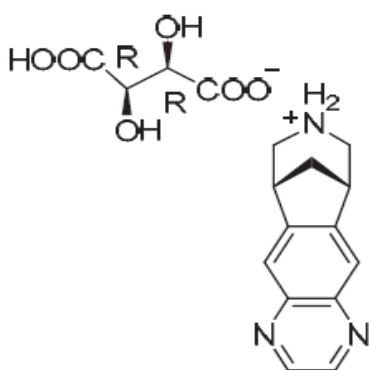
Nomenclatura

INN: VARENICLINA, en forma de VARENICLINA TARTRATO

Número CAS: 375815-87-5

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 361.35 g/mol

Fórmula molecular: $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino, muy soluble en agua, poco soluble en metanol e insoluble en hexano. Presenta polimorfismo.

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: 0.5 + 1 mg

Aspecto:

Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos con película, biconvexos, con forma oblonga, de color blanco a blanquecino, marcados con "11" en una cara y lisos en la otra, y con unas dimensiones aproximadas de 8,15 mm x 4,15 mm.

Comprimidos 1 mg: comprimidos recubiertos con película, biconvexos, con forma oblonga, de color azul claro, marcados con "12" en una cara y lisos en la otra, y con unas dimensiones aproximadas de 10,20 mm x 5,20 mm.

Composición cualitativa:

COMPRIMIDOS DE 0.5 mg

VARENICLINA TARTRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY BLANCO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- MACROGOL

OPADRY CLEAR

- TRIACETINA
- HIPROMELOSA

COMPRIMIDOS DE 1 mg

VARENICLINA TARTRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY AZUL

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- MACROGOL
- REV. EUTCT - Indigo carmine aluminium lake - E132

OPADRY CLEAR

- TRIACETINA
- HIPROMELOSA

Envase: Blísteres de PVC/Aclar-Alu.

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 el esquema 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 frascos de HDPE o blísteres de PVC/Aclar-Alu. 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: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

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

La visión general de la parte no clínica sobre la farmacología, la farmacocinética y la toxicología de vareniclina ha sido redactada por Maya Singh y fechada en marzo de 2025. El informe hace referencia a publicaciones que comprenden el periodo 1988-2022.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Vareniclina Combix 0,5 mg, 1 mg y 0,5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (vareniclina como tartrato) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos recubiertos con película).

4.2. Exención

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 ICH M9 *Guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers* 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 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, estudios in vitro de permeabilidad, 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, 2.0, 4.0 y 6.8) a $37\pm 1^\circ\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 6.8), la solubilidad de la vareniclina es de 128.075 mg/ml, siendo este valor muy superior al valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (1 mg/ 250 mL=0.004 mg/mL).

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

Permeabilidad / absorción:

De acuerdo a la ficha técnica del producto de la referencia, la absorción es prácticamente completa después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es alta. Vareniclina experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos. Se considera un producto altamente permeable con una absorción mayor al 85%.

Aportan estudios in vitro de permeabilidad con células Caco-2 realizados a tres concentraciones diferentes donde se concluye que la vareniclina es altamente permeable.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución (cestillos), a 100 rpm, a 37°C, en un volumen de 500 ml y a pHs 1.2, 4.5, y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20, 30 y 45 min.

Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los estudios in vitro presentados para solicitar una bioexención basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se consideran adecuados y los resultados 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 principio activo vareniclina, en forma de vareniclina tartrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Vareniclina Combix 0.5mg, 1mg y 0.5 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.