



Informe Público de Evaluación

CILOSTAZOL BINOMIL 100 MG COMPRIMIDOS 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⁾

CILOSTAZOL BINOMIL 100 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

CILOSTAZOL

Titular de la autorización de comercialización

J. URIACH Y COMPAÑÍA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

23/09/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

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

1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (cilostazol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Pletal 100 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de cilostazol ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos 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 Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

CILOSTAZOL BINOMIL 100 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo CILOSTAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS

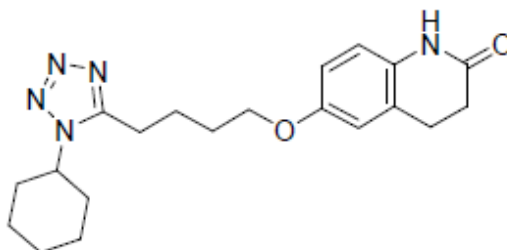
2.1. Sustancia Activa

CILOSTAZOL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Cilostazol
Nombre químico: 6-[4-(1-Ciclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihidro-1Hquinolin-2-one
Estructura:



- Propiedades generales

CILOSTAZOL Polvo blanco o blanquecino fácilmente soluble en ácido acético, cloroformo, N-metil-2-pirrolidona y dimetil sulfoxido. Prácticamente insoluble en éter, agua, 0.1N HCl y 0.1N NaOH. Poco soluble en metanol y etanol.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

CILOSTAZOL se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos blancos, redondos y ranurados en una cara.

La composición cualitativa es:

CILOSTAZOL
ALMIDON DE MAIZ
CARMELOSA CALCICA
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de PVC-Aluminio.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

- Sistema envase/cierre

El material de envase propuesto es blister de PVC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos .

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC-Aluminio.

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, cilostazol en la misma forma que el medicamento de referencia Pletal 100 mg comprimidos. Por consiguiente, 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 "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence" CPMP/QWP/EWP/1401/98 el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 100 mg.

4.2. Exención

Sólo se presenta una dosis por lo que no se requiere exención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

Dosis única (100 mg) en ayunas con voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

1423

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road. Toronto, Ontario, Canada M9L 3A2.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22, 2ª Planta 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 periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos (J. Uriach y Compañía S.A. Spain). Número de lote: 1201. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Retest: 07/2012. Contenido: 100.21%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Pletal 100 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.). Número de lote: 7516/1. Caducidad: 01/2013. Contenido: 98.48%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 25 y 75 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

11-13 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de cilostazol 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:

| | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|--------------------|------------------|------------------------|
| C _{max} | 94.29 | 87.27-101.87 |
| AUC _{0-t} | 95.69 | 89.85-101.91 |

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.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo cilostazol 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 los del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo cilostazol, está suficientemente demostrada. El medicamento Cilostazol Binomil 100 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.