



Informe Público de Evaluación

Atalin 75 mg comprimidos recubiertos con película 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⁾

Atalin 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

RISEDRONICO ACIDO

Titular de la autorización de comercialización

ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.

Fecha del Informe

11/12/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

La sustancia activa, RISEDRONICO ACIDO, en forma de RISEDRONATO SODIO, presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

RISEDRONICO ACIDO, en forma de RISEDRONATO SODIO es un polvo cristalino blanco o blanquecino soluble en agua, practicamente insoluble en etanol y acetona.

- 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

RISEDRONICO ACIDO, en forma de RISEDRONATO SODIO 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: Comprimido recubierto con película de color rosa pálido, redondo, biconvexo grabado con "75" en un lado.

La composición cualitativa es:

RISEDRONATO SODIO
AGUA PURIFICADA
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101
CROSPVIDONA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPIL CELULOSA

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA)
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 400
MACROGOL 8000
OXIDO ROJO DE HIERRO (E 172, CI=77491)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de color blanco de PVC/PVDC con lámina 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.

- 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

Todos los excipientes del núcleo de los comprimidos presentan monografía en la Ph.Eur, se analizan de acuerdo a la misma y se presentan certificados analíticos.

Para el agente de recubrimiento se fijan especificaciones internas del proveedor, se presentan certificados analíticos y se describen los métodos empleados.

Los únicos excipientes empleados de origen animal son el estearato de magnesio y la lactosa monohidrato. Para la lactosa se adjunta declaración de que esta es apta para consumo humano y para el estearato de magnesio se presenta declaración de ausencia de riesgo de TSE.

- 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/PVDC con lámina aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados 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 - blanco PVC/PVDC con lámina aluminio - 2 comprimidos recubiertos con película
Val. Propuesta: 30 meses
Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, ácido risedrónico, en forma de risedronato sodio, en la misma sal que el medicamento de referencia Actonel. Por consiguiente, 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 un estudio de bioequivalencia con la dosis de 35 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 35 mg es extrapolable a la dosis de 75 mg, ya que se trata de comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares. Además, por tratarse de un fármaco altamente soluble, es aceptable extrapolar de la dosis de 35 a la de 75 mg.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

RIB-BIO-02-05. Nº EUDRACT: 2005-003972-39.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Research Center NZOZ. Varsovia. Polonia

Centro analítico: SFBC Anapharm Europe, S.L., Barcelona. España.

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

Atalin 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Adamed Pharma). Número de lote: 030805. Tamaño del lote: 123457. Caducidad: 08/2007. Contenido: 104.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Actonel 35 mg comprimidos recubiertos con película (Procter & Gamble Pharmaceuticals. Germany GmbH). Número de lote: 394618. Caducidad: 07/2007. Contenido: 100.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 102 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 53 años. Fueron tratados 99 sujetos, 96 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 3 sujetos se retiraron por motivos personales.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

28 días.

4.3.1.7. Semivida

$t_{1/2\alpha}$: 1.5h, $t_{1/2\beta}$: 480h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de risedronato 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}	94.80	83.81- 107.33
AUC _{0-t}	95.0	84.15- 107.14

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} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ácido risedrónico, en forma de risedronato sodio 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 eficacia y seguridad del principio activo Ácido Riredrónico, en forma de risedronato sodio están suficientemente demostradas. El medicamento Atalin 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.