



# Informe Público de Evaluación

## Paricalcitol NORMON 1 microgramo cápsulas blandas 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Paricalcitol NORMON 1 microgramo cápsulas blandas EFG

### Principio Activo

PARICALCITOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

03/04/2014

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<sup>(1)</sup> 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 la autorización y registro de los medicamentos genéricos Paricalcitol Normon 1 y 2 microgramos cápsulas blandas EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Paricalcitol Normon 1 y 2 microgramos cápsulas blandas EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paricalcitol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Zemplar 1 y 2 µg cápsulas blandas, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de paricalcitol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Paricalcitol Normon 1 y 2 microgramos cápsulas blandas EFG se solicitan como medicamentos genéricos, 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 Paricalcitol Normon 1 y 2 microgramos cápsulas blandas EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Paricalcitol NORMON 1 microgramo cápsulas blandas EFG contiene como principio activo PARICALCITOL presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA BLANDA.

### 2.1. Sustancia Activa

PARICALCITOL

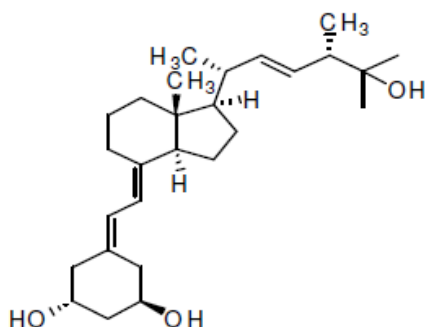
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

INN: Paricalcitol

Nombre químico: (1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7E,22E)-19-Nor-9,10-Secoergosta-5,7,22-triene-1,3,25-triol (7E,22E)-19-Nor-9,10-Secoergosta-5,7,22-triene-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol

Estructura:



*Fórmula molecular:* C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>  
*Masa molecular:* 416.64  
*CAS No:* 131918-61-1

La sustancia activa, PARICALCITOL, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

PARICALCITOL Polvo blanco a casi blanco

El paricalcitol es insoluble en agua a temperatura ambiente, pero solubles en la mayoría de disolventes polares, por ejemplo, éter, metanol, etanol, etc

El compuesto es insoluble en agua y la solubilidad no se afecta por el pH ya que no hay grupos ionizables en la estructura química.

Valor de pKa: No se presenta porque no hay grupos ionizables en la estructura química.

Punto de fusión: alrededor de 178 °C.

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20}$  85,7,  $c = 0,005$  g en etanol 95%

El coeficiente de partición de paricalcitol es mucho mayor que 1 ( $P_o / w > 100$ ) y significa paricalcitol es un compuesto lipofílico.

Muy higroscópico

### - 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - 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

PARICALCITOL 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 la sustancia activa

### - 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. / La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:

PARICALCITOL

CONTENIDO DE LAS CÁPSULAS:

TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA

ALCOHOL ETILICO (ETANOL)

BUTILHIDROXITOLUENO

Componentes de la envoltura de la cápsula:

1 microgramo

GELATINA

GLICEROL

AGUA PURIFICADA

DIÓXIDO DE TITANIO (E171)

Las CÁPSULA BLANDA se acondicionan en PVDC/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.

Para el etanol que se emplea como cosolvente se justifica la concentración seleccionada; para y el BHT que se usa como antioxidantes también se justifica debidamente.

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 es un proceso no-estándar la cantidad de sustancia activa por cápsula es extremadamente baja 1 µg/150 mg respectivamente y 2 µg/300 mg. 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 (incluyen resultados analíticos para tres lotes por cada una de las dosificaciones propuestas) 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.

La glicerina es de origen sintético.

Para la gelatina se incluye el Certificado de Idoneidad.

En el caso del Etanol al tratarse de un producto de fermentación, se incluye información suficiente que avala la calidad del mismo y está conforme con Ph. Eur

### - 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 PVDC/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 este tipo de productos.

### - Estabilidad

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

Blister - PVDC/PVC/Aluminio - 28 cápsulas blandas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula blanda que contiene el principio activo, paricalcitol, en la misma forma (base) que el medicamento de referencia Zemplar 1 y 2 µg cápsulas. 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 2 µg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 2 µg es extrapolable a la dosis de 1 µg ya que se trata de cápsulas blandas 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.

## 4.3. Estudios Clínicos

### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

110428

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: PharmaNet Canada Inc., Quebec, Canada

Centro analítico: PharmaNet Canada Inc., Quebec, Canada

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 (4 cápsulas x 2 µg = 8 µg en cada periodo), con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Paricalcitol 2 microgramos cápsulas blandas (Douglas Manufacturing Ltd, New Zealand). Número de lote: 9001586. Tamaño del lote: 140.000 cápsulas. Caducidad: 10/2012. Contenido: 101.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Zemplar 2 µg cápsulas blandas (Abbot, United Kingdom). Número de lote: 6021281. Caducidad: 06/2013. Contenido: 103.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 22 sujetos (6 hombres y 16 mujeres), con edades comprendidas entre 20 y 64 años. Fueron tratados 22 sujetos, 22 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

11 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de paricalcitol 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
$C_{max}$	99.2	90.5-108.7
AUC <sub>0-t</sub>	98.3	93.9-102.8

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 paricalcitol 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 paricalcitol, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Paricalcitol Normon 1 y 2 microgramos cápsulas blandas EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.