



# Informe Público de Evaluación

## Raloxifeno Ric 60 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

RALOXIFENO

### Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

### 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. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (raloxifeno, en forma de raloxifeno hidrocioruro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Evista 60 mg comprimidos recubiertos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de raloxifeno, en forma de raloxifeno hidrocioruro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película 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 Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo RALOXIFENO, en forma de RALOXIFENO HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

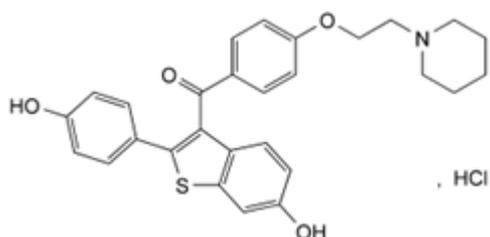
RALOXIFENO, en forma de RALOXIFENO HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

**INN:** Raloxifeno  
**Nombre químico:** [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-benzothiophen-3-yl][4-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl]methanone hydrochloride.

**Estructura:**



**Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>4</sub>S  
**Masa molecular:** 510,0  
**CAS No:** 82640-04-8

La sustancia activa, RALOXIFENO, en forma de RALOXIFENO HIDROCLORURO, si presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

RALOXIFENO, en forma de RALOXIFENO HIDROCLORURO es un polvo casi blanco o amarillo pálido, insoluble en agua y en acetona, poco soluble en alcohol de 96%

#### - 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

RALOXIFENO, en forma de RALOXIFENO HIDROCLORURO 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 alimento.

#### - 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 recubiertos con película, de color blanco o blanquecinos, ovalados, biconvexos, lisos en ambas caras.

La composición cualitativa es:

RALOXIFENO HIDROCLORURO  
AGUA PURIFICADA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP

ISOPROPILICO, ALCOHOL  
LACTOSA ANHIDRA  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE DCL 11)  
MACROGOL 4000  
POLOXAMERO 407  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en PVC/PVDC-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 compromiso de validar con lotes industriales 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa anhidra y monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur, excepto el recubrimiento que tiene especificaciones internas.

La lactosa se obtiene de forma que minimiza el riesgo de transmisión de EEB según las directivas aplicables.

#### - 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-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/PVDC-ALUMINIO - 28 comprimidos  
Val. Propuesta: 24 meses  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, raloxifeno, en forma de raloxifeno hidrocloreto, en la misma forma que el medicamento de referencia Evista 60 mg comprimidos recubiertos con película. 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 <sup>6</sup>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 60 mg.

#### 4.2. Estudios Clínicos

##### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1386298-01

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Sigma-1 Corporate, B/H. Rajpath Club, Opposite Mann Party Plot, Off. S.G Highway, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad . 380 054 Gujarat, India.

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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.2.1.3. Formulación del test

Raloxifeno 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Cadila Healthcare Limited., India). Número de lote: EMN309. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 31/03/2015. Contenido: 101.6%.

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Evista 60 mg comprimidos recubiertos con película (Fabricante Lilly S.A. para Daiichi Sankyo). Número de lote: COI7266. Caducidad: 01/2015. Contenido: 100.6%.

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 50 sujetos, con edades comprendidas entre 40 y 65 años. Fueron tratados 50 sujetos, 49 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado del estudio por efectos adversos.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

20 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de raloxifeno y sus metabolitos: raloxifeno-4' glucurónico y raloxifeno-6' glucurónico 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.2.1.10. 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 de raloxifeno se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	110.78	100.15-122.54
AUC <sub>0-t</sub>	115.96	107.65-124.91

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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. Las diferencias observadas en T<sub>max</sub> no parecen tener relevancia clínica al ser un tratamiento a largo plazo para la prevención de la osteoporosis y que según ficha técnica se puede tomar a cualquier hora del día.

### 4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo raloxifeno, en forma de raloxifeno hidrocloreuro, 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.

### 4.4. 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 raloxifeno, en forma de raloxifeno hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Raloxifeno Ric 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.