



Informe Público de Evaluación

Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/800 UI comprimidos efervescentes 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⁾

Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/800 UI comprimidos efervescentes EFG

Principio Activo

CALCIO, COLECALCIFEROL

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

24/02/2014

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.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (calcio, en forma de calcio carbonato y colecalciferol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Calcium Sandoz D 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de calcio, en forma de calcio carbonato y colecalciferol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Por tratarse de un medicamento genérico, Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes no ha realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos. De hecho son cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy semejantes.

Las indicaciones propuestas para Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/800 UI comprimidos efervescentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/800 UI comprimidos efervescentes EFG contiene como principio activo CALCIO, en forma de CALCIO CARBONATO y COLECALCIFEROL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO EFERVESCENTE.

2.1. Sustancia Activa

Vitamina D3 (COLECALCIFEROL)

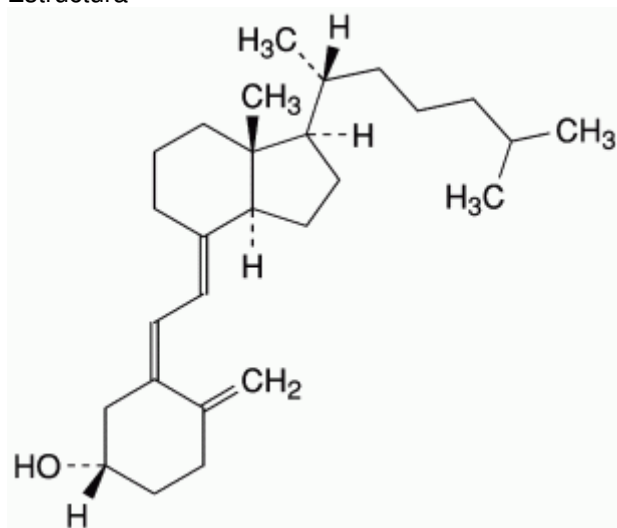
El fabricante de la sustancia activa, posee certificado de Ph. Eur. y ha sido remitido junto con la documentación del dossier.

La declaración de la Persona Cualificada de que la sustancia activa se fabrica de acuerdo a las GMPs, se considera suficiente.

- Nomenclatura

INN: Colecalciferol (Vit. D3)
Nombre químico: (5Z,7E)-9,10-Secocolesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol

Estructura



Fórmula molecular: C₂₇H₄₄O

Masa molecular: 384,6

CAS No: 67-97-0

Propiedades generales

Aspecto: cristales blancos o casi blancos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento, soluble en trimetilpentano y en aceites grasos.

Rotación óptica: 105-112° (de acuerdo a Ph. Eur.)

Punto fusión 82-87°C

- Propiedades generales

Propiedades generales

Aspecto: cristales blancos o casi blancos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento, soluble en trimetilpentano y en aceites grasos.

Rotación óptica: 105-112° (de acuerdo a Ph. Eur.)

Punto fusión 82-87°C

- Fabricación

Hay que tener en cuenta que se trata de dos productos: Colecalciferol y Cholecalciferol concentrate (powder form) ambas fabricadas por la misma entidad pero en países diferentes.

Este apartado está cubierto por el CEP que presentan.

Los datos aportados de lotes 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

Se describe el tipo de materiales de envasado empleado, y se especifica que es similar al utilizado en los estudios de estabilidad

Vitamin D3 crystalline is packed in an aluminium can stored in a cardboard box.

Vitamin D3 type 100 CWS is packed in a multilayer aluminium bag made of PET-Aluminium-OPA-LDPE.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad presentados, han sido realizados conforme a la normativa CPMP/QWP/122/02, rev. 01, Se puede establecer un periodo de re-control para colecalciferol de 5 años para el producto conservado por debajo de 5°C

CONCENTRADO DE COLECALCIFEROL, Dry Vitamin D3 Type 100 CWS

El concentrado de colecalciferol se considera un producto intermedio

- Nomenclatura

Cholecalciferol Concentrate (powder form) is a well-known substance described in European Pharmacopoeia, monograph No 0574.

Ph. Eur.: Cholecalciferol concentrate (powder form)

Dry Vitamin D3 Type 100 CWS

Cumple monografía Ph. Eur. 0574 / Colecalciferol, concentrado de (en forma de polvo),

- Propiedades generales

No definidas

- Fabricación

Se incluye la composición de este concentrado de colecalciferol.

La descripción del proceso de fabricación se describe someramente. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son insuficientes.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

La entidad encargada de la fabricación del intermedio Colecalciferol, concentrado de (en forma de polvo), se incluye certificado de GMP como fabricante de producto terminado, (se emite para Vitamin D3 Type 100 CWS)

- Control de la sustancia activa

Colecalciferol, concentrado de (en forma de polvo), no puede ser considerado como sustancia activa.

Se incluyen especificaciones para este Intermedio

Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

Se describe el tipo de materiales de envasado empleado y se especifica que es similar al utilizado en los estudios de estabilidad.

Vitamin D3 crystalline is packed in an aluminium can stored in a cardboard box.

Vitamin D3 type 100 CWS is packed in a multilayer aluminium bag made of PET-Aluminium-OPA-LDPE

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad presentados, han sido realizados conforme a la normativa CPMP/QWP/122/02, rev. 01 por lo que se puede establecer un periodo de estabilidad para el intermedio

CARBONATO CÁLCICO

CALCIO, en forma de CALCIO CARBONATO

El fabricante de la sustancia activa, posee certificado de Ph. Eur. y ha sido remitido junto con la documentación del dossier.

El CEP incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado.

Se declara que no se emplean materiales de origen animal en la elaboración de la sustancia activa: ausencia de riesgo TSE.

Se garantiza que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

Se incluye Declaración de la Persona Cualificada del fabricante de producto terminado, de que la sustancia activa se fabrica de acuerdo a las GMPs para materiales de partida. El certificado se basa en una auditoria realizada en fecha 15/Marzo,2012

- Nomenclatura

Nombre Internacional:

Carbonato de calcio

Nombre químico: Carbonato de calcio

NºCAS: [471-34-1]

Fórmula molecular: CaCO₃

Peso molecular: 100,1

Contenido en calcio: Cada 3,0g de CaCO₃ contienen 1,2 g de ion Ca.

Cumple monografía Ph. Eur 0574 / Colecalciferol, concentrado de (en forma de polvo),

- Propiedades generales

pH: 9,6 -10.2 en suspensión acuosa de 20% w/v

Tª descomposición: 825-893°C

Carbonato de calcio presenta monografía en la Farmacopea Europea (nº 0014).

- Fabricación

Este apartado esta cubierto por el CEP que presentan.

Los datos aportados de lotes 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.

Sin embargo al ser el carbonato de calcio el activo mayoritario, es importante el tamaño de partícula, ya que se pretende que la distribución de partícula sea lo más semejante posible entre todos los componentes de la formulación. Es importante que la fluidez de la mezcla final permita una correcta dosificación en máquinas de comprimir.

El tamaño no se encuentra especificado al no considerarse como parámetro crítico.

- Envase /cierre

Se define el tipo de envase empleado para el almacenamiento del Carbonato de calcio, y es similar al utilizado en los estudios de estabilidad

- Estabilidad

El periodo de re-control de 5 años cuando el producto se envasa en recipientes de papel de doble bolsa y sin condiciones especiales de conservación puede ser aceptado

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/880 UI Comprimidos efervescentes EFG , Olor a naranja

La composición cualitativa es:

CALCIO CARBONATO
COLECALCIFEROL
ACEITE DE SOJA PARCIALMENTE HIDROGENADO
ALFA-TOCOFEROL
ALMIDON DE MAIZ
CICLAMATO DE SODIO
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO
GELATINA
HIDROGENOCARBONATO DE SODIO
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 6000
METIL CELULOSA
POVIDONA K 25
SABOR A NARANJA
SACARINA SODICA
SACAROSA
SIMETICONA

Como componentes del colecalciferol concentrado en forma de polvo: α -tocoferol, aceite de soja hidrogenado, gelatina, sacarosa, almidón de maíz.

Para el aroma de naranja se incluye su composición cualitativa.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido efervescente contiene 0,693 mg de aceite de soja, 1,483 mg de almidón de maíz, 396,44 mg de lactosa (como lactosa monohidrato), 3,511 mg de sacarosa y 127,57 mg (5,5 mmoles) de sodio

La función de los excipientes está descrita y sus concentraciones son adecuadas para la vía de administración propuesta.

La denominación e los excipientes en este informe interno, está de acuerdo a RFE

El producto se acondiciona Tubo de polipropileno – tapón de polietileno con un agente desecante

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente, sin embargo:

Al ser el calcio el activo mayoritario, es importante el tamaño de partícula, ya que se pretende que la distribución de partícula sea lo más semejante posible entre todos los componentes de la formulación. Es importante que la fluidez de la mezcla final permita una correcta dosificación en máquinas de comprimir; Para la el Colecalciferol se incluye una sobre dosificación del 10% que se justifica por su labilidad frente al calor y a la humedad.

- 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 /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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur, excepto en el caso del aroma de naranja; para este último se debería describir su composición cualitativa.

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

Se identifican los excipientes de declaración obligatoria por tener un efecto conocido

Respecto a los excipientes de origen animal y/o humano que forman parte de la formulación se incluye: un CEP correspondiente a la gelatina; certificado de cumplimiento para BSE en el caso de Lactose monohydrate.

Se incluye declaración avalando que la fabricación de Vitamin D3 Crystalline no incluye el uso de materiales de origen humano, pero su material de partida si es de origen animal, Se declara que el proceso de fabricación de los colecalciferoles cumple con los requerimientos de la Note for Guideline EMA 410/01 Rev 3 and the General Text 5.2.8 of European Pharmacopoeia sobre minimización en el riesgo de transmisión de BSE; Se avala la no existencia de riesgo vírico de los materiales empleado.

- 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 Tubo de polietileno con tapón de polipropileno. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

La composición del desecante está descrita

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el comercializar el producto

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes.

El plazo de validez avalado coincide con el propuesto en el SPC:

6.3 Periodo de validez

3 años.

Estabilidad en uso 1 mes, una vez abierto el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Embalaje exterior: Cajas de cartón conteniendo 30 comprimidos.

Acondicionamiento primario: Tubo de polipropileno – tapón de polietileno con un agente desecante

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido efervescente que contiene los principios activos, calcio, en forma de calcio carbonato y colecalciferol en la misma forma que el medicamento de referencia referencia Calcium Sandoz D 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos que, el medicamento de referencia, Calcium Sandoz D 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes.

En el caso del calcio, dado que está en solución en el momento de la administración por tratarse de comprimidos efervescentes, no necesita la presentación de estudios de bioequivalencia. Para el caso de la vitamina D3 dado que no se encuentra disuelta, en principio se debería demostrar bioequivalencia con el producto de referencia para conceder la autorización de comercialización de acuerdo con el artículo 2.35 del RD 1345/2007 para medicamentos genéricos. No obstante, el solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

A este respecto la Guía Europea *"Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence"* que se encontraba en vigor cuando se evaluaron las primeras formulaciones compuestas por carbonato de calcio y vitamina D indicaba en la sección 5.1. Estudios de bioequivalencia que: *"Los estudios de bioequivalencia no son necesarios cuando no hay riesgo de que posibles diferencias en biodisponibilidad puedan resultar en inequivalencia terapéutica"* (*In vivo bioequivalence studies are needed when there is a risk that possible differences in bioavailability may result in therapeutic inequivalence*).

En el caso de la combinación calcio y vitamina D se considera desde un punto de vista clínico que posibles diferencias en biodisponibilidad no pueden resultar en inequivalencia terapéutica.

La dosis empleada en la formulación carbonato de calcio y vitamina D comprimidos efervescentes es la recomendada por las principales guías farmacoterapéuticas para tratar los estados carenciales de vitamina D en pacientes que además precisan un aporte adicional de calcio, y como suplemento asociado a otros tratamientos para la osteoporosis. A pesar de que no existe un consenso internacional sobre la ingesta óptima de calcio y vitamina D, la Comisión Europea ha fijado como tolerable una ingesta de calcio en adultos de hasta 2500 mg al día y la ingesta diaria de vitamina D en un máximo de 2000 UI. Ambas cifras se encuentran muy alejadas de la dosificación de la formulación test, por lo que existe un margen de seguridad relevante, sin que suponga un perjuicio para su eficacia.

Este amplio margen terapéutico se fundamenta en el complejo pero eficaz sistema de homeostasis de los niveles de calcio y vitamina D en el organismo, mediado por la hormona paratiroidea y la excreción renal. La absorción del calcio se produce en el intestino delgado en un 90%, mayoritariamente en el ileon, mediante procesos de difusión pasiva no saturable, así como por transporte activo saturable, dependiente de la vitamina D. Tras el proceso de absorción se consigue una biodisponibilidad oral del 53,7% para el calcio y del 80% para la vitamina D (colecalciferol).

En la misma línea, la Agencia Canadiense en su guía “*Preparation of Drug Identification Number submissions*” en la sección VII-B excluye de los requerimientos de realización de bioequivalencia, entre otros, a las vitaminas, minerales y preparados vitamínicos y minerales.

Se justifica que la absorción del calcio no está limitada por su disolución al ser más del 90% en 30 minutos por ser una sal soluble y que la absorción de la vitamina D se produce por pinocitosis al formarse micelas con las sales biliares y, por tanto, no depende de la formulación. De este modo se asume que carbonato de calcio/colecalciferol no tiene problemas de absorción. Los excipientes tampoco afectan a la absorción del calcio y la vitamina D porque son cualitativamente idénticos y cuantitativamente muy semejantes.

4.2. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo calcio, en forma de calcio carbonato, y colecalciferol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Dado el amplio margen de eficacia y seguridad de estos principios activos se considera que este producto es aprobable sin necesidad de demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia.

Los estudios de bioequivalencia no son necesarios porque no hay riesgo de que posibles diferencias en biodisponibilidad puedan resultar en inequivalencia terapéutica.

4.3. 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 de los principios activos calcio, en forma de calcio carbonato, y colecalciferol, están suficientemente demostradas. Se considera aceptable la no realización de estudios de bioequivalencia y por tanto, se recomienda la autorización del medicamento Calcio/Vitamina D3 Qualigen 1000 mg/800 UI comprimidos efervescentes EFG.