



Informe Público de Evaluación

Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral

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⁾

Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral

Principio Activo

RANELICO ACIDO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/05/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ranelato de estroncio octahidrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Protelos 2g granulado para suspensión oral, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia del ranelato de estroncio octahidrato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral 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 Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral contiene como principio activo ESTRONCIO, en forma de RANELATO ESTRONCIO presentándose en la forma farmacéutica de GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL.

2.1. Sustancia Activa

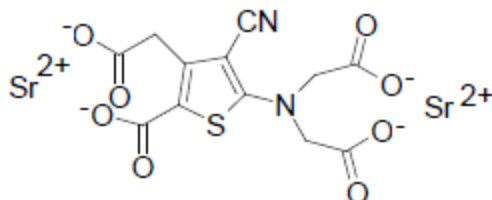
ESTRONCIO, en forma de RANELATO ESTRONCIO

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

- Nomenclatura

INN: Ranelato de estroncio
Nombre químico: 5-[Bis (carboxymethyl) amino]-2-carboxy-4-cyano-3-thiopheneacetic acid
strontium salt (1:2)

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{12}H_6N_2O_8SSr_2 \cdot 8H_2O$
Masa molecular: 657.6
CAS No: 674773-15-0

La sustancia activa, ESTRONCIO, en forma de RANELATO ESTRONCIO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

ESTRONCIO, en forma de RANELATO ESTRONCIO es un polvo blanco cristalino blanco o amarillento, poco soluble en agua, insoluble en hexano, acetonitrilo, cloroformo, metanol, acetona y cloruro de metileno.

- 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

ESTRONCIO, en forma de RANELATO ESTRONCIO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garanticen 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 las 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: Gránulos de color amarillo.

La composición cualitativa es:

RANELATO ESTRONCIO
AGUA PURIFICADA
AROMA DE LIMON
ASPARTAMO
MALTODEXTRINA
MANITOL (E-421)

EL GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL se acondiciona en Papel/LDPE/aluminio/LDPE.

- 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

Uso de excipientes especiales: No contiene

Excipientes de declaración obligatoria: Aspartamo.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto el aroma de limón que cumple especificaciones internas.

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 Papel/LDPE/aluminio/LDPE. 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:

Sobre - Papel/LDPE/aluminio/LDPE - 56 sobres

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: 24 horas.

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: y Cond. Conservación T.R.: No Procede

Sobre - Papel/LDPE/aluminio/LDPE - 28 sobres

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: 24 horas

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: y Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un granulado para suspensión oral que contiene el mismo principio activo, ranelato de estroncio, en la misma forma de ranelato de estroncio octahidrato que el medicamento de referencia Protelos. 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 g.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

CFA-199-P.

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Moldova - Chisinau . República de Moldavia.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor Str., 050853Bucharest, Rumania.

4.2.1.2. Formulación de referencia

Protelos 2 g granulado para suspensión oral (Servier SL, España). Número de lote: 889053. Caducidad: 05/2014. Contenido: 101.3%.

4.2.1.3. Número de voluntarios

Se incluyeron 14 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 62 años. Fueron tratados 14 sujetos, 14 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.

4.2.1.4. Periodo de lavado

21 Días.

4.2.1.5. Semivida

40 h.

4.2.1.6. Método analítico

Para la determinación de estroncio en plasma se ha empleado ICP-MS y para la del ácido ranélico 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).

4.2.1.7. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.8. 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 del estroncio se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	108.128	99.28-117.76
AUC _{0-t}	108.472	97.42-120.78

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}.

Los resultados del análisis estadístico del ácido ranélico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	107.42	92.72-124.45
AUC _{0-t}	104.55	94.92-115.17

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}.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ranelato de estroncio en forma de ranelato estroncio octahidrato, 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 ranelato de estroncio, en forma de ranelato estroncio octahidrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Ranelato de estroncio Cinfa 2 g granulado para suspensión oral ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.