



Informe Público de Evaluación

Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes 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⁾

Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG

Principio Activo

ACETILSALICILICO ACIDO

Titular de la autorización de comercialización

FARMALIDER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/09/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ácido acetilsalicílico) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Adiro 100 mg, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ácido acetilsalicílico se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes 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 Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG 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

Acido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG contiene como principio activo ACETILSALICILICO ACIDO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE.

2.1. Sustancia Activa

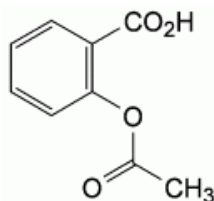
ACETILSALICILICO ACIDO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN:	Acetilsalicílico, ácido
Nombre químico:	Ácido 2-(Acetiloxi) benzoico
Fórmula molecular:	C ₉ H ₈ O ₄
Masa molecular:	180.2
CAS No:	50-78-2

Estructura



La sustancia activa, ACETILSALICILICO ACIDO, si presenta monografía en Ph.Eur.
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

ACETILSALICILICO ACIDO es un polvo cristalino de color blanco o amarillento, o cristales incoloros. Es ligeramente soluble en agua y fácilmente soluble en etanol (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

ACETILSALICILICO ACIDO 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

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:

Los comprimidos de Acido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg son redondos, biconvexos y de color blanco

La composición cualitativa es:

ACETILSALICILICO ACIDO

Núcleo:

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO

CELULOSA EN POLVO

Recubrimiento:

COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO C

BICARBONATO SÓDICO

LAURILSULFATO SODICO

MACROGOL 8000

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Los COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en blíster 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 , excepto Copolímero del ácido metacrílico (Referencia interna) 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur ,excepto Copolímero del ácido metacrílico (Referencia interna) 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 blíster 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 el producto.

- Estabilidad

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

Blister - PVC-Aluminio - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 4 años

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. Conservar en el embalaje original

Blister - PVC-Aluminio - 500 comprimidos

Val. Propuesta: 4 años

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. Conservar en el embalaje original

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido gastroresistente que contiene el principio activo, ácido acetilsalicílico, en la misma forma que el medicamento de referencia Adiro. 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 si bien se realiza un estudio de linealidad de ácido acetilsalicílico a las dosis de 100 mg, 150 mg, 160 mg, 250 mg y 300 mg.

Al ser una formulación gastrorresistente y según la guía europea *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms+* (EMA/CHMP/EWP/280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 100 mg, uno en ayunas y otro con comida.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

FMLD-OFELIA100-10. Número Eudra CT: 2009-013650-33

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Service - Pharmacology and Therapeutics Department. School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid . C/ Arzobispo Morcillo, s/n . 28029 Madrid.

Centro analítico: Bioanalysis Department. Kymos Pharma Services, S.L. (KPS). Parc Científic de Barcelona. C/ Baldiri Reixac, 10-12. 08028 Barcelona.

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 para la evaluación de la bioequivalencia y un tercer periodo para la evaluación de la linealidad farmacocinética.

4.2.1.3. Formulación del test

Ácido Acetilsalicílico 100 mg comprimidos gastrorresistentes (Toll Manufacturing Services S.L.). Número de lote: 74-100. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 02/2011. Contenido: 102.0%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Adiro 100 mg comprimidos gastrorresistentes (Química Farmacéutica Bayer S.L.). Número de lote: BTA7NUO. Caducidad: 06/2011. Contenido: 100.2%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 30 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y 23 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se empleó en el análisis estadístico debido a que tomó varas dosis de omeprazol durante el tratamiento.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

El ácido acetilsalicílico (AAS) se transforma rápidamente a ácido salicílico con una semivida terminal de 15-20 minutos.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de AAS y ácido salicílico 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 del ácido acetilsalicílico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.63	82.81-108.14
AUC _{0-t}	95.10	84.71-106.76

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 Tmax.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

FMLD-OFELIA100F-13 (CUNFI-1108). Número EudraCT: 2011-001447-73.

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Investigación Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra (CUN). 31008 Pamplona.

Centro analítico: Laboratorio farmacocinética. Unidad de Investigación Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.

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.

4.2.2.2. Diseño del estudio

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

4.2.2.3. Formulación del test

Ácido Acetilsalicílico 100 mg comprimidos gastrorresistentes (Toll Manufacturing Services S.L.). Número de lote: 74-100. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 02/2011. Contenido: 102.0%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Adiro 100 mg comprimidos gastrorresistentes (Química Farmacéutica Bayer S.L.). Número de lote: BTA7NU0. Caducidad: 06/2011. Contenido: 100.2%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y 33 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.

4.2.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.2.7. Semivida

El AAS se transforma rápidamente a ácido salicílico con una semivida terminal de 15-20 minutos. El ácido salicílico la semivida es de 2-3 horas a la dosis de 100 mg y de 15-30 horas para dosis de 200-300 mg.

4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico 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).

4.2.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.2.10. 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 del **ácido acetilsalicílico** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.31	82.15-117.64
AUC _{0-t}	104.55	92.14-118.64

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 Tmax.

Los resultados del análisis estadístico del ácido acetilsalicílico se muestran en la siguiente tabla para n=36:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	95.23	80.16-113.14
AUC _{0-t}	105.62	92.40-120.74

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	103.85	93.96-114.79
AUC _{0-t}	104.31	96.79-112.41

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 Tmax.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ácido acetilsalicílico están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados 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 ácido acetilsalicílico están suficientemente demostradas. El medicamento Ácido Acetilsalicílico Dermogen 100 mg comprimidos gastrorresistentes EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.