



Informe Público de Evaluación

Calcio/Vitamina D3 Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables 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 Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG

Principio Activo

CALCIO, COLECALCIFEROL

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

31/05/2013

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. Para una información detallada de los cambios que pudieran haberse producido tras la autorización consulte la sección 7 *Procedimientos llevados a cabo tras la autorización del medicamento.*

1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para calcio/vitamina D₃ Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Calcio/Vitamina D₃ Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (calcio y colecalciferol) y la misma forma farmacéutica (las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran una misma forma farmacéutica a efectos de base legal) del producto de referencia Ideos Unida 1.000 mg/880 U.I. granulado efervescente (Warner Chilcott Iberia, S.L.), que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de calcio, en forma de calcio carbonato, y colecalciferol se han demostrado con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Calcio/Vitamina D₃ Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG se solicita como medicamento genérico con una composición cualitativamente y cuantitativamente idéntica a la del producto de referencia. Al tratarse de una combinación de calcio y vitamina D se considera, desde un punto de vista clínico, que posibles diferencias en biodisponibilidad no resultarían en ausencia de equivalencia terapéutica. No se han 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.

Las indicaciones propuestas para Calcio/Vitamina D₃ Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Calcio/Vitamina D₃ Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables EFG contiene como principio activo CALCIO, en forma de CALCIO CARBONATO y COLECALCIFEROL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO MASTICABLE.

2.1. Sustancia Activa

CALCIO, en forma de CALCIO CARBONATO y COLECALCIFEROL
Vitamina D₃ (Colecalciferol)

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

El fabricante de la sustancia activa posee certificado de Ph. Eur

Se incluye una declaración de acceso a favor del solicitante.

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.

De acuerdo con lo establecido en la guía CHMP/QWP/297/97 Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier, se incluyen resultados de tres lotes que avalan la fabricación de la sustancia activa.

Para la sustancia cholecalciferol incluyen c. analíticos de lotes que avalan la consistencia en la fabricación

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

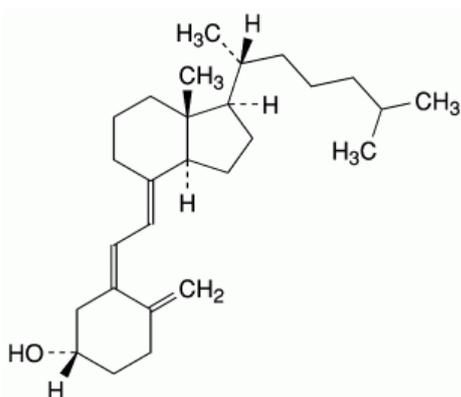
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

Se incluye Declaración de la Persona Cualificada del fabricante de producto terminado, HERMES ARZNEIMITTEL GMBH de que la sustancia activa se fabrica de acuerdo a las GMPs para materiales de partida

- Nomenclatura

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

Estructura



Fórmula molecular: $C_{27}H_{44}O$
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.

Es sensible al aire, al calor y a la luz. Las disoluciones en disolventes sin un antioxidante son inestables y deben utilizarse inmediatamente.

En disolución tiene lugar una isomerización reversible a pre-colecalciferol, dependiente de la temperatura y del tiempo. La actividad se debe a ambos compuestos.

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

- Fabricación

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/ 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

CONCENTRADO DE COLECALCIFEROL, Dry Vitamin D3 100 SD / S

Se considera como APIX (ASMF)

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

Ph. Eur.: Cholecalciferol concentrate (powder form)

Trade name: Dry Vitamin D3 100 SD/S

El ingrediente activo vitamina D3 100 SD/S o colecalciferol se incluye en la formulación en forma de concentrado de colecalciferol (forma polvo) conteniendo 100,000 IU vitamin D3 (cholecalciferol) por gramo finamente disperso en una matriz de triglicéridos modificados, almidón y sacarosa , el rac- -tocoferol se añade como antioxidante

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

- Propiedades generales

Soluble en agua fría y zumo de fruta, leche y otros líquidos.

Polvo de óptima fluidez y de color blanco grisáceo a amarillento

- Fabricación

Se incluye la composición de este concentrado de colecalciferol.

La descripción del proceso de fabricación se describe correctamente. Las especificaciones de los materiales utilizados

en la síntesis son suficientes.

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

Se describe el tipo de materiales de envasado empleado (Bolsas de plástico laminadas)

- 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 el periodo de estabilidad propuesto.

CALCIO, en forma de CALCIO CARBONATO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

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.

De acuerdo con lo establecido en la guía CHMP/QWP/297/97 Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier, se incluyen resultados de tres lotes cuyos resultados son conformes con Ph. Eur., e incluyen el ensayo límites adicionales establecidos en el CEP.

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.

- 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.

- Propiedades generales

Descripción física	Polvo blanco cristalino inodoro e insípido sin contaminación apreciable
Densidad aparente	0,78-0,96 g/ml
Contenido en aragonita	Max. 50%
Tamaño de partícula	0,3% máximo > 75µm
Alcalinidad residual	Máximo 0,5 ml de HCL 1M
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, insoluble en solventes orgánicos comunes y soluble en soluciones ácidas liberando CO ₂
pH	9-11 en suspensión acuosa de 1g/100ml
Tª descomposición	825-893°C
Propiedades oxidantes	No es un material oxidante según criterios EC
Densidad relativa	2,7-2,9 (agua=1)
Otros ensayos	Al tratarse de un producto que también cumple la Farmacopea Americana, cumple también los ensayos de límite de fluoruros (nº0,005%), plomo (nº8 ppm) y mercurio (nº0,5 ppm) descritos en la misma

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. 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/ 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.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos masticables.
Comprimidos redondos, blancos con una superficie lisa y una ranura para partir el comprimido

La composición cualitativa es:

CALCIO CARBONATO
COLECALCIFEROL
ACESULFAMO POTASICO
ALFA-TOCOFEROL
ALMIDON DE MAIZ MODIFICADO
AROMA DE NARANJA CPB CODIGO N° 239
AROMA DE NARANJA CVT CODIGO N° 255
ASCORBATO SODICO
ASPARTAMO
CITRATO DE SODIO (E-331)
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE SILICE COLOIDAL
ESTEARATO DE MAGNESIO
ISOMALTA E953
SACAROSA
SORBITOL
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA
XILITOL

La composición de los aromas está convenientemente descrita.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido masticable contiene 370,00 mg de isomalta, 119,32 mg de sorbitol, 1,00 mg de aspartamo y 1,69 mg de sacarosa..

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

Los COMPRIMIDO MASTICABLE se acondicionan en Tiras de Alu-Alu y Tubo de polipropileno con tapón de polietileno.

- 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.

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, el tamaño se encuentra especificado.

Se avala convenientemente la fraccionabilidad de los comprimidos.

Para la el Colecalciferol se incluye una sobre dosificación del 10% y está convenientemente justificada

- 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 en el caso de aromatizantes y citrato dihidrogeno de sodio, los excipientes son los habituales para esta forma farmacéutica.

Su elección, concentración y función en el producto terminado son adecuadas y están definidas.

El estearato magnésico está declarado como de origen vegetal.

En el caso de los aromas, está correctamente descrita su composición cualitativa

- 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 Tiras de Alu-Alu y Tubo de polipropileno con tapón de polietileno. 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:

Tubo - Tubo de polipropileno con tapón de polietileno - 30, 60

Val. Propuesta: 24 meses

Estabilidad en uso: 24 meses una vez abierto el tubo

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Cond. Conservación Abierto: mantener el envase cerrado para protegerlo de la humedad

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Tiras - Tiras de Alu-Alu - 30, 60

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Protegido de la luz y humedad

Cond. Conservación Abierto: no procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido masticable que contiene los principios activos, calcio, en forma de calcio carbonato, y colecalciferol en la misma forma que el medicamento de referencia Ideos Unida 1.000 mg/880 U.I granulado efervescente. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Calcio/Vitamina D3 Kern Pharma 1.000 mg/880 U.I. comprimidos masticables tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo, que Ideos Unida 1.000 mg/880 U.I granulado efervescente (medicamento de referencia).

En principio los medicamentos genéricos deben demostrar bioequivalencia con el producto de referencia para conceder la autorización de comercialización de acuerdo con el artículo 2.35 del RD 1345/2007. 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 masticables 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.

En la documentación presentada por la compañía, no se presentan estudios de eficacia o biodisponibilidad. Únicamente se presentan estudios in vitro de disgregación para la vitamina D y de disolución para el carbonato cálcico. 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.

4.2. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos 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 y colecalciferol están suficientemente demostradas.

Se considera aceptable la no realización de estudios de bioequivalencia. Por tanto, se recomienda su autorización.