



# Informe Público de Evaluación

## Acido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 5.600 UI comprimidos 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>

Acido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG

### Principio Activo

ALENDRONICO ACIDO, COLECALCIFEROL

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

25/02/2016

### 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 de los medicamentos genéricos Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 2.800 UI y 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 2.800 UI y 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (ácido alendronico, en forma de alendronato sódico y colecalciferol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Fosavance, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de ácido alendronico, en forma de alendronato sódico 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. Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 2.800 UI y 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 2.800 UI y 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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 Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 5600 UI comprimidos EFG contiene como principio activo ALENDRONICO ACIDO, en forma de ALENDRONATO SODIO y COLECALCIFEROL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

ALENDRONICO ACIDO, en forma de ALENDRONATO SODIO y COLECALCIFEROL

#### Vitamina D3 (Colecalciferol)

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

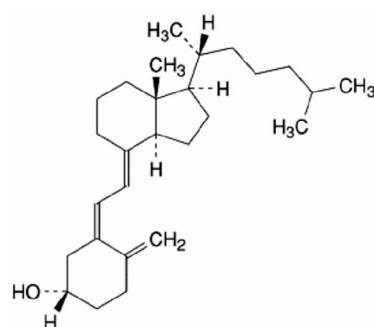
La versión actualizada del CEP R1-CEP 2009-050-Rev 01 incluye un lugar de fabricación del intermedio Presentan una declaración de la QP de GE Pharmaceuticals que incluye a ambos fabricantes de sustancia activa (el inicialmente declarado más el del intermedio) a fin de garantizar que la sustancia activa se fabrica de acuerdo a GMPs.

#### - Nomenclatura

INN: Colecalciferol

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

Estructura



Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>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

SODIUM ALENDRONATE TRIHYDRATE, ALENDRONATO SODIO trihidratado.

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.

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

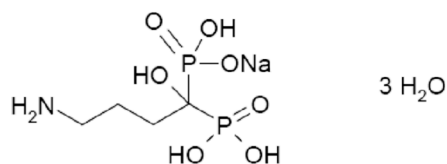
Dicha declaración se basa en una auditoría realizada en Marzo del 2015 en el lugar de fabricación de la sustancia activa y por el fabricante del p. terminado

### - Nomenclatura

INN: Alendronate Sodium

Nombre químico: Sodium trihydrogen (4-amino-1-hydroxybutylidene)diphosphonate trihydrate or (4-amino-1-hydroxybutylidene)bisphosphonic acid monosodium salt trihydrate.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>, 3H<sub>2</sub>O

Masa molecular: 325.1

CAS No: 121268-17-5

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

ALENDRONICO ACIDO, en forma de ALENDRONATO SODIO es un polvo blanco o casi blanco cristalino. Solubilidad: Soluble en agua, muy ligeramente soluble en metanol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno pH 4,0-5,0.

### - 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

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

El producto presentado a registro son Comprimidos

Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg/2.800 UI comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendronico (como sal sódica trihidratada) y 70 microgramos (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg/5.600 UI comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendronico (como sal sódica trihidratada) y 140 microgramos (5.600 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg/2.800 UI comprimidos EFG:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula y marcados con un **28** en uno de los lados.

Ácido Alendronico / Colecalciferol Qualigen 70 mg/5.600 UI comprimidos EFG:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de rectángulo modificado y marcados con un **56** en uno de los lados.

La composición cualitativa es:

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendronico (como sal sódica trihidratada) y 70 microgramos (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 62 mg de lactosa anhidra y 6 mg de sacarosa.

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendronico (como sal sódica trihidratada) y 140 microgramos (5.600 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 62 mg de lactosa anhidra y 6 mg de sacarosa.

excipientes

Celulosa microcristalina (E-460)

Lactosa anhidra

Triglicéridos de cadena media

Gelatina

Croscarmelosa sódica

Sacarosa  
Dióxido de silicio coloidal  
Estearato de magnesio (E-572)  
Butilhidroxitolueno (E-321)  
Almidón pregelatinizado (maíz)

Butilhidroxitolueno: antioxidante

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

El producto se acondiciona en Blisters de aluminio/aluminio.

#### - Desarrollo farmacéutico

El colecalciferol en la formulación se encuentra en fase oleosa: colecalciferol (vitamina D3) adsorbato. Como tal colecalciferol es sensible a la luz, al calor y al aire. En el desarrollo de formulación, se decidió utilizar colecalciferol estabilizado (adsorbido). Por lo tanto, el estudio de estabilidad se llevó a cabo para Colecalciferol adsorbato en lugar de colecalciferol y el colecalciferol adsorbato se encontró que era estable a condiciones aceleradas.

La fabricación es una emulsión de colecalciferol y su adsorción, a fin de obtener gránulos secos de colecalciferol (vitamina D3) adsorbato que se tamiza y se recogen en la licuadora y se mezcla, después la mezcla se recoge en recipiente de acero inoxidable con bolsas de polietileno dobles y se incluye gel de sílice. El holding time para el colecalciferol adsorbato quedó establecido en 60 días

(el fabricante del intermedio es el mismo que el que elabora el producto terminado)

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 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.

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.

La sobredosificación del antioxidante BHT está 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. (para ambas fases de fabricación: elaboración del colecalciferol adsorbato, elaboración de los comprimidos)

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, tanto para colecalciferol adsorbato como para comprimidos.

#### - Excipientes

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

Para todos ellos se incluyen certificados de cumplimiento de TSE incluidos triglicéridos de cadena media y lactosa

Todos son calidad Ph. Eur

#### - Control del producto final

Las especificaciones para colecalciferol adsorbato y producto terminado se consideran apropiadas, incluyen los parámetros críticos y avalan la seguridad y eficacia del producto, sus límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan tanto en el caso del colecalciferol adsorbato como en el de producto terminado, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH,

Los resultados de lotes avalan una producción consistente en ambos casos.

#### - Sistema envase/cierre:

Colecalciferol ADSORBATO : bolsas de polietileno dobles incluyendo gel de sílice  
Queda establecido en 60 días el holding time para el colecalciferol adsorbato

P. TERMINADO: El material de envase propuesto blíster de Al/Al, es adecuado para la forma farmacéutica solicitada y coincide con el utilizado en los estudios de estabilidad, la información aportada es satisfactoria.

El material de envase propuesto es Al/Al. 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 - Al/Al - 2 comprimidos

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la luz y la humedad

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 4 comprimidos

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la luz y la humedad

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 6 comprimidos

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la luz y la humedad

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 12 comprimidos

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la luz y la humedad

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, ácido alendrónico, en forma de alendronato sódico y colecalciferol en la misma forma que el medicamento de referencia Fosavance. 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 70 mg/5600 UI.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 70 mg/5600 UI es extrapolable a la dosis de 70 mg/5600 UI, ya que se trata de comprimidos con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

825-13

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, 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.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

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

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Ácido Alendronico / Colecalciferol 70 mg / 5.600 UI comprimidos (Abdi Ibrahim, Turquía). Número de lote: Y478/140001A. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 08/2015. Contenido: Acido alendronico: 98.3%. Colecalciferol: 102.6%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Fosavance 70 mg / 5.600 UI comprimidos (MSD, Alemania). Número de lote: A001558. Caducidad: 12/2014. Contenido: Acido alendronico: 97.0%. Colecalciferol: 100.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 126 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 126 sujetos, 110 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Once sujetos abandonaron el estudio por motivos personales en el periodo 2 y cinco en el periodo 1.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Alendronato: 6 h  
Colecalciferol: 24 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ácido alendronico y colecalciferol 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).

#### 4.3.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.1.10. 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 alendrónico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	103.8	95.23-113.14
$AUC_{0-t}$	101.8	94.07-110.16

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 colecalciferol (corregido por el valor basal) se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	95.1	90.30-100.11
$AUC_{0-t}$	97.2	91.0-103.87

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.

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

La eficacia y seguridad del principio activo ácido alendrónico, en forma de alendronato sódico y colecalciferol, 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.

#### 4.5. 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 alendrónico, en forma de alendronato sódico y colecalciferol, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ácido Alendrónico / Colecalciferol Qualigen 70 mg / 2.800 UI y 70 mg / 5.600 UI comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.