



# Informe Público de Evaluación

## DOBESILATO CALCICO QUALIGEN 500 MG CAPSULAS DURAS 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>

DOBESILATO CALCICO QUALIGEN 500 MG CAPSULAS DURAS EFG

### Principio Activo

DOBESILICO ACIDO

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/04/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Dobesilato Cálculo Qualigen 500 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dobesilato Cálculo Qualigen 500 mg cápsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ácido dobesílico, en forma de dobesilato de calcio monohidrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Doxium Fuerte 500 mg cápsulas duras que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ácido dobesílico, en forma de dobesilato de calcio monohidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dobesilato Cálculo Qualigen 500 mg cápsulas duras 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 Dobesilato Cálculo Qualigen 500 mg cápsulas duras 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

DOBESILATO CALCICO QUALIGEN 500 MG CAPSULAS DURAS EFG contiene como principio activo DOBESILICO ACIDO, en forma de DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

DOBESILICO ACIDO, en forma de DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO

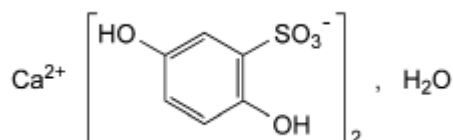
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

#### - Nomenclatura

INN: Calcium dobesilate monohydrate

Nombre químico: Calcium di(2,5-dihydroxybenzenesulfonate) monohydrate.

Estructura:



Fórmula molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{CaO}_{10}\text{S}_2\text{H}_2\text{O}$

Masa molecular: 436.4g/mol

CAS No: [20123-80-2]

La sustancia activa, DOBESILICO ACIDO, en forma de DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO, 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

DOBESILICO ACIDO, en forma de DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO es un polvo blanco o casi blanco higroscópico, muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol anhidro, muy poco soluble en 2-propanol y prácticamente insoluble en diclorometano.

#### - 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

DOBESILICO ACIDO, en forma de DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO 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 /tener contacto con alimentos.

#### - 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:

Dobesilato Cálcico Qualigen 500 mg son cápsulas duras

Las cápsulas son opacas con la cabeza color azul oscuro y el cuerpo color azul claro.

La composición cualitativa es:

Contenido de la cápsula:

DOBESILATO DE CALCIO MONOHIDRATO

CELULOSA EN POLVO

SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO DE MAGNESIO

Cubierta de la cápsula:

GELATINA

DIÓXIDO DE TITANIO (E171)

ÍNDIGO CARMÍN (E132)

ERITROSINA (E127)

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en Blísteres de Aluminio / Aluminio y Blísteres de PVDC / 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 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 y 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 dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E132) y eritrosina (E127).

Se utiliza gelatina de origen animal Se presentan certificados en vigor TSE-CEP 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 Blísteres de Aluminio / Aluminio y Blísteres de PVDC / 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/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:

Blíster - Aluminio / Aluminio - 60 capsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto:

Blíster - PVDC / Aluminio - 60 capsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto:

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, ácido dobesílico en la misma forma de dobesilato de calcio monohidrato que el medicamento de referencia Doxium Fuerte 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 <sup>6</sup>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 500 mg.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LESVIDOCA/15/BQ-2. DBC-BEFI-01-LLV/15. EudraCT Number: 2015-002605-11

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res. Srl. Clinical center: 92.3 Centru DN2 St., 727046, Cumparatura, Suceava County (Rumania).

Centro analítico: Pharmacological Consultation & Research 52 Sabinelor Street 050853, Bucharest (Rumania).

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 con alimentos y con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Dobesilato cálcico 500 mg cápsulas duras (Lesvi, España). Número de lote: GAL15238C. Tamaño del lote: 106.761. Caducidad: 05/2016. Contenido: 102.6%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Doxium Fuerte 500 mg cápsulas duras (Dr. Esteve, España). Número de lote: 142685. Caducidad: 12/2019. Contenido: 100.2%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 47 años. Fueron tratados 24 sujetos, 22 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó al inicio del periodo 2 por motivos personales y otro fue retirado por una violación del protocolo.

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

1-3 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de dobesilato cálcico 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	107.42	100.98-114.27
AUC <sub>0-t</sub>	104.27	100.02-108.70

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 dobesílico en forma de dobesilato de calcio monohidrato, 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 ácido dobesílico, en forma de dobesilato de calcio monohidrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Dobesilato Cálculo Qualigen 500 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.