



# Informe Público de Evaluación

## Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/5.600 UI comprimidos

*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>

Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/5.600 UI comprimidos

### Principio Activo

ALENDRONICO ACIDO, COLECALCIFEROL

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

18/05/2017

### 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 Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 UI comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 comprimidos tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (colecalfiferol y ácido alendrónico, en forma de alendronato sodio trihidrato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Fosavance 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 UI comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de colecalfiferol y ácido alendrónico, en forma de alendronato sodio trihidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 comprimidos 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 Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 UI comprimidos 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

Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/5.600 UI comprimidos contiene como principio activo COLECALCIFEROL y ALENDRONICO ACIDO, en forma de ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa ÁCIDO ALENDRÓNICO

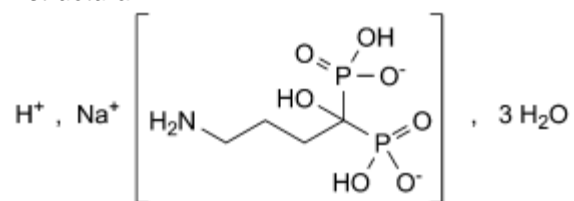
ÁCIDO ALENDRÓNICO en forma de ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Sodium alendronate trihydrate

*Nombre químico:* Monosodium trihydrogen (4-amino-1-hydroxybutylidene)bisphosphonate 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]

La sustancia activa, ÁCIDO ALENDRÓNICO, en forma de ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO, presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión del CEP.

#### - Propiedades generales

ÁCIDO ALENDRÓNICO, en forma de ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, soluble en agua, prácticamente insoluble en metanol y en cloruro de metileno.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

#### - 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

ÁCIDO ALENDRÓNICO, en forma de ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO se almacena se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Sustancia Activa COLECALCIFEROL

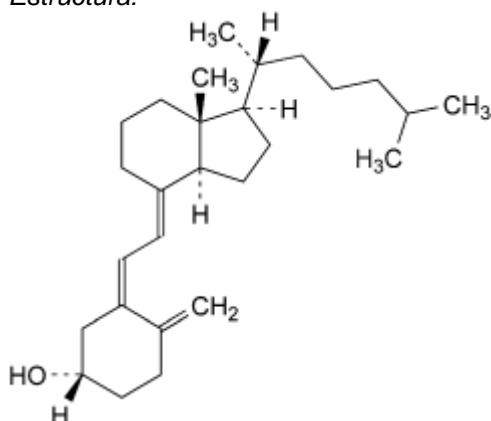
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

### - Nomenclatura

INN: Cholecalciferol

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

Estructura:



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

Masa molecular: 384,6

CAS No: [67-97-0]

La sustancia activa, COLECALCIFEROL, presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

COLECALCIFEROL se presenta en forma de cristales blancos o casi blancos. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol 96 %, soluble en trimetilpentano y en ácidos grasos. Es sensible al aire, calor y luz. Sus disoluciones en solventes sin antioxidante son inestables y deben ser usadas inmediatamente.

### - 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.

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

COLECALCIFEROL 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

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.

## 2.3. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos oblongos y biconvexos de color blanco o blanquecino, grabados con 5600+ en una de las caras.

La composición cualitativa es:

ALENDRONATO SODIO TRIHIDRATO  
COLECALCIFEROL  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA ANHIDRA  
BUTILHIDROXITOLUENO (E321)  
ACEITE DE GIRASOL REFINADO  
GELATINA  
SACAROSA  
ALMIDÓN DE MAÍZ  
SILICATO DE ALUMINIO Y MAGNESIO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blísteres de Al/Al.

### - 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, 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 expediente 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

Cada comprimido contiene 52,918-64,231 mg respectivamente de lactosa anhidra y sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

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 de 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 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:

Blister - Al/Al - 2, 4, 6 y 12

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones de conservación. Conservar en el envase original para proteger de la humedad y de la luz.

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, colecalciferol y ácido alendrónico, en forma de alendronato sodio trihidrato, 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 <sup>6</sup>Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con las dosis de 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 UI.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

378-12

##### 4.2.1.1. 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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

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

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Alendronato/Colecalciferol 70 mg/2.800 UI comprimidos (Pharmaten, Grecia). Número de lote: 1304978. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/2014. Contenido: Acido alendrónico: 99.8%. Colecalciferol: 100.5%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Fosavance 70 mg/2.800 UI comprimidos (MSD, UK). Número de lote: A001876. Caducidad: 12/2014. Contenido: Acido alendrónico: 100.0%. Colecalciferol: 102.4%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 69 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 69 sujetos, 55 sujetos completaron el estudio y se emplearon 55 en el análisis estadístico y 69 en el análisis farmacocinético de acuerdo con el protocolo.

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

##### 4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

Acido alendrónico: 9-11 horas  
Colecalciferol (basal corregida): 17-19 horas  
Colecalciferol (basal no corregida): 26-27 horas

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de alendronato 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).

#### 4.2.1.9. 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 de **alendronato** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	100.6	92.48-109.37
AUC <sub>0-t</sub>	100.8	92.83-109.46

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 de **colecalciferol** corregido por la basal se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	95.5	92.22-98.95
AUC <sub>0-t</sub>	94.6	90.94-98.46

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

0435-16

##### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: in Ventiv Health Clinique inc. 2500, rue Einstein, Québec (Québec), Canada, G1P 0A2

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 cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.2.2.3. Formulación del test

Ácido alendrónico/colecalciferol 70 mg/2800 UI comprimidos (Pharmaten International S. A, Grecia). Número de lote: 1304975A. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 02/2017. Contenido: Acido alendrónico: 99.5%. Colecalciferol: 101.1%.

#### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Fosavance 70 mg/2800 UI comprimidos (Merck Sharp & Dohme Ltd. United Kingdom). Número de lote: M020447. Caducidad: 07/2017. Contenido: Acido alendrónico: 98.4%. Colecalciferol: 99.9%.

#### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 49 sujetos, con edades comprendidas entre 23 y 44 años. Fueron tratados 47 sujetos, 43 sujetos completaron todos los periodos del estudio y 45 completaron al menos un periodo con el test y otro con la referencia. 45 voluntarios se emplearon en el análisis estadístico de AUC 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

16 días.

#### 4.2.2.7. Semivida

Alendronato: 9-11 horas

Colecalciferol (basal corregida): 17-19 horas

Colecalciferol (basal no corregida): 26-27 horas

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de alendronato 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).

#### 4.2.2.9. 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 AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00% y para  $C_{max}$  alendrónico para  $C_{max}$  entre 71.70% . 139.46% debido a que la variabilidad intra-individual del producto de referencia para  $C_{max}$  es >45%. Sin embargo, no fue necesario ampliar los límites puesto que el IC 90% de  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango de aceptación establecido de 80-125%.

Los resultados del análisis estadístico de **alendronato** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	96.97	87.06-108.0
AUC <sub>0-t</sub>	95.98	87.04-105.84

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 de **Colecalciferol** (basal corregida): se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.60	94.44-105.04
AUC <sub>0-t</sub>	101.54	94.03-109.65

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 de **Colecalciferol** (basal no corregida): se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.13	93.84-102.60
AUC <sub>0-t</sub>	98.83	93.37-104.60

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 colecalciferol y ácido alendrónico, en forma de alendronato sodio trihidrato, 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 de los estudios 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 colecalciferol y ácido alendrónico, en forma de alendronato sodio trihidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Alendronato/Colecalciferol Kern Pharma 70 mg/2.800 UI y 70 mg/5.600 comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.