



Informe Público de Evaluación

CONDROITINA KERN PHARMA 400 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

CONDROITINA KERN PHARMA 400 mg CAPSULAS DURAS EFG

Principio Activo

CONDROITINA

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

16/10/2018

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 del medicamento Condroitina Kern Pharma 400 mg capsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Condroitina Kern Pharma 400 mg capsulas duras tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (condroitina, en forma de condroitina sulfato sódico) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Condrosan 400 mg capsulas duras que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de condroitina, en forma de condroitina sulfato sódico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Condroitina Kern Pharma 400 mg capsulas duras 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 Condroitina Kern Pharma 400 mg capsulas duras 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

Condroitín Kern Pharma 400 mg cápsulas duras, contiene como principio activo condroitín sulfato sódico presentándose en la forma farmacéutica de cápsulas.

2.1. Sustancia Activa

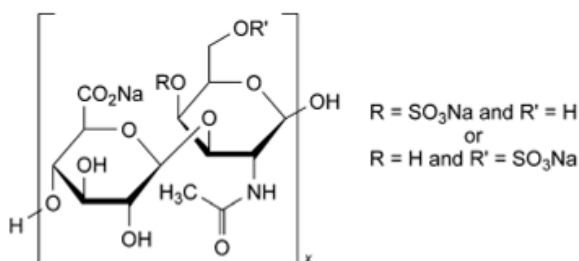
Condroitín sulfato sódico
producido a partir de cartílago bovino

- Nomenclatura

INN: Chondroitin Sulphate Sodium

Nombre químico: Copolímero natural compuesto principalmente por 2 disacáridos: [4]-(ácido β-D-glucopiranosilurónico)-(1→3)-[2-(acetilamino)-2-desoxi-β-D-galactopiranosil 4-sulfato]-(1→) y [4]-(ácido β-D-glucopiranosilurónico)-(1→3)-[2-(acetilamino)-2-desoxi-β-D-galactopiranosil 6-sulfato]-(1→), en forma de sal de sodio.

Estructura:



Su hidrólisis completa libera D-galactosamina, ácido D-glucurónico y ácido sulfúrico.

Fórmula molecular: H₂O(C₁₄H₁₉NNa₂O₁₄S)_x

Masa molecular: La que se corresponde con una viscosidad intrínseca de entre 0.01 m³/kg y 0.15 m³/kg

CAS No: 39455-18-0, 12678-07-8, 9007-28-7

La sustancia activa, CONDROITÍN SULFATO SÓDICO, presenta monografía en Ph. Eur. (2064)

- Propiedades generales

Condroitín sulfato sódico es un polvo higroscópico blanco o casi blanco. Es soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona y etanol (96%).

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados 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

Al ser el origen de la sustancia activa cartílago bovino, se aporta información del país de origen de los animales, garantías de trazabilidad y listado de proveedores de material de partida.

Se aportan estudios de la capacidad del proceso de fabricación de inactivar / eliminar virus, de acuerdo con las guías europeas. Los resultados demuestran que las etapas estudiadas del proceso de fabricación de la sustancia activa proporcionan factores de reducción eficaces para virus modelo envueltos y no envueltos.

La sustancia activa tiene CEP de EDQM, de cumplimiento de la monografía de Ph. Eur. 1483 de Productos con riesgo de transmisión de agentes causantes de encefalopatías espongiiformes animales.

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos son los métodos de Ph. Eur. o métodos correctamente validados.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

El condroitín sulfato de sodio se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

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. 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 de los lotes de producción.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Cápsulas duras de color azul y verde azulado, marcadas con "Kern Pharma" en el cuerpo de la cápsula.

La composición cualitativa es:

Condroitín sulfato sódico, producido a partir de cartílago bovino. Excipiente: estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina dura: gelatina, óxido de hierro amarillo, indigotina, óxido de titanio, tinta de impresión.

Las cápsulas se acondicionan en blísters de PVC/PVDC/aluminio.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente. El desarrollo de la formulación se llevó a cabo con el objetivo de obtener una formulación esencialmente similar a la del producto de referencia. Se comparan las propiedades físico-químicas de la formulación propuesta y de la formulación del producto de referencia.

Presentan estudio comparativo del perfil de disolución del producto terminado con el producto de referencia. El ensayo de disolución se realiza según Ph. Eur., considerándose adecuado. El perfil de disolución es similar para ambos productos.

Se utiliza estearato magnésico como excipiente, lubricante habitualmente utilizado en cápsulas.

- 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

El excipiente utilizado es de calidad Ph. Eur.

Las cápsulas de gelatina dura son de origen animal, presentan CEP de EDQM, para los distintos proveedores de cápsulas, de cumplimiento de la monografía de Ph. Eur. 1483 de Productos con riesgo de transmisión de agentes causantes de encefalopatías espongiiformes animales.

- 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 validados.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente y reproducible.

- Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto consiste en un blíster de PVC/PVDC sellado por calor con una lámina de aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis.

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 de 3 años. Se debe conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura que contiene el principio activo condroitina en la misma forma de sulfato sódico que el medicamento de referencia Condrosan. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Condroitin sulfato sódico es un co-polímero natural compuesto por cadenas de distintas longitudes aunque predominan principalmente dos disacáridos 4S y 6S-condroitin en relación 1.5:2.5. Se suele obtener de cartílago de origen tanto marino o terrestre. Al existir distintas cadenas, no tiene un peso molecular con un valor único sino que se describe mejor con un peso molecular medio.

La compañía quiere demostrar la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia entre producto solicitado y Condrosan 400 mg cápsulas duras utilizando el componente exógeno 6S-condroitin como parámetro primario y el 4s-condroitin a título informativo.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

KP-CSS-80 (BLCL-CHO-EU-01). EudraCT No. 2017-000661-67

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Blueclinical Phase I Blueclinical – Investigaçã o e Desenvolvimento em Saú de, Lda. Hospital da Prelada, Piso 3 Rua de Sarmento de Beires, 153 4250-449 Porto, Portugal.

Centro analítico: KYMOS PHARMA SERVICES, S.L. Parc Tecnològic del Vallès. Ronda de Can Fatjó 7-B 08290 Cerdanyola del Vallès. 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, en dos etapas, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua. Se realizará un análisis intermedio para valorar la viabilidad de la continuidad del estudio.

4.2.1.3. Formulación del test

Condroitina 400 mg capsulas duras -5x capsulas- (Kern Pharma, España). Número de lote: G201701329. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2020. Contenido: 97.5%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Condrosan 400 mg capsulas duras -5x capsulas- (Biofarma, España). Número de lote: L017. Caducidad: 04/2020. Contenido: 102.5%.

Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos en la primera etapa, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 18 sujetos completaron el periodo I y 14 sujetos el periodo II. Se emplearon 14 sujetos en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por efectos adversos, dos sujetos abandonaron por motivos personales, y otro no cumplió con los criterios de admisión en el segundo periodo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.1.5. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.6. Semivida

5-15 h.

4.2.1.7. Método analítico

Para la determinación de 6S y 4S condroitin 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).

4.2.1.8. Análisis farmacocinético

Caracterización farmacocinética:

Tras la administración oral de una dosis supra-terapéutica de 2000 mg en condiciones de ayuno, tanto el test como la referencia mostraron perfiles plasmáticos de concentración-tiempo erráticos, que impidió cuantificar de forma fiable los parámetros farmacocinéticos. Tras el análisis intermedio realizado en la etapa I, se interrumpió el estudio a petición del promotor.

Por lo tanto, con el actual estudio no se ha podido obtener ninguna conclusión sobre la bioequivalencia entre el producto test y referencia y se decide presentar una bioexención según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico:

4.3. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase III (altamente soluble y poco permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8, cuando se analiza el contenido sin la capsula de gelatina (evita el *cross-linking* del condroitin a la gelatina de la capsula).

4.4. Estudios in vitro

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y poco permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase III.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Condroitin sulfato no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 89 del RDL 01/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a $37\pm 1^\circ\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Condroitin sulfato. Datos previos:

Dosis máxima recomendada en una única toma según SPC: 1200 mg

Contenido de las capsulas: 400 mg.

$\text{pKa}_1 = 2.91$ y $\text{pKa}_2 = 10.65$.

Se presenta el certificado del cumplimiento de GMPs.

La solubilidad de propranolol se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Código de estudio: SO_1801_P. 8001893000.

Fecha de aprobación del protocolo: 02/2018.

Centro: Laboratorios Kern Farma. Tarrasa, España

Fecha de realización: 04/2018

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linealidad, exactitud y precisión.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad de condroitin es de 125.6 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (1200 mg/ 250 mL=4.8mg/mL).

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que condroitin es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción:

De acuerdo con la ficha técnica del innovador, la biodisponibilidad del sulfato de condroitina fluctúa entre el 15 y el 30% de la dosis después de la administración oral. De la porción absorbida de sulfato de condroitina, un 10% parece aparecer en forma de sulfato de condroitina y 90% en forma de derivados de la despolimerasa de peso molecular inferior, lo que sugiere que sufre un efecto de primer paso. Después de la administración oral de sulfato de condroitina, los niveles máximos en sangre se alcanzarían en unas 4 horas.

Según todas las fuentes consultadas se establece una baja biodisponibilidad del condroitin sulfato.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

El excipiente del medicamento de referencia y del test es estearato magnésico.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente idénticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 37°C , en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15 y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: PC_1802_P

Centro: Kern Pharma S.L.: Polígono Industrial Colón II. Venus 72, 08228 Terrasa, Barcelona.

Fecha de aprobación del protocolo: 15/01/2018

Fechas de la parte experimental: 01/2018

Validación: Linealidad, exactitud y precisión.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Los productos test y referencia utilizados en los perfiles de disolución son los siguientes:

pH	Products compared	Batch number
1.2	Condrosan® 400 mg hard capsules	L005
	Chondroitin sulfate 400 mg hard capsules	G201701329
4.5	Condrosan® 400 mg hard capsules	L005
	Chondroitin sulfate 400 mg hard capsules	G201701329
6.8	Condrosan® 400 mg hard capsules	L005
	Chondroitin sulfate 400 mg hard capsules	G201701329

Análisis de la composición de los monómeros

Se ha realizado un estudio para comparar todas las propiedades del principio activo del test y referencia como el peso molecular mediante cromatografía de exclusión por tamaño, proporción de las formas 4S y 6S así como una comparación mediante resonancia magnética nuclear con carbón y con protones (¹H-NMR y ¹³C-NMR)

Los disacáridos con un número y posición diferente de grupos de sulfato se encuentran en varios porcentajes, dentro de las cadenas de polisacáridos, según su origen. Por ejemplo, el sulfato de condroitina de bovinos, porcinos y de las aves de corral se compone principalmente, aunque en diferentes cantidades, de disacáridos monosulfatados en posición 4 y 6 de N-acetil-D-galactosamida, mientras que la condroitina extraída del cartílago de tiburón es la única materia prima para contener disacáridos di- y trisulfatados.

Estos lotes fueron sometidos a la digestión enzimática con la enzima condroitinasa AC, que permite que el polímero de Condroitín sulfato sea hidrolizado selectivamente en unidades de disacáridos insaturados. Estos dímeros se separan y cuantifican mediante cromatografía líquida.

Utilizando patrones de referencia, se identifican los dímeros 4S y 6 S los cuales por sus características confirman el origen terrestre de las diferentes condroitinas.

Se obtienen las diferentes áreas porcentuales de los dímeros que se encuentran en cada una de ellas con la relación 4S/6S, comprobándose que los perfiles porcentuales son muy similares en las diferentes muestras analizadas.

Al evaluar la relación S4/S6, que permite evaluar el origen de la condroitina, se obtienen los valores entre 1,7 y 2,6, que corresponden en todos los casos al intervalo descrito para el condroitín sulfato de origen bovino.

Composición polimérica: distribución del peso molecular

Para determinar el peso molecular del sulfato de condroitina, se ha utilizado el método de cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (HPSEC).

El Intervalo de confianza del 95% calculado para cada parámetro para las distribuciones del test y de la referencia es:

Parameter	Ratio T/R %	CI 95% lower	CI 95% upper
Mn	86.70%	84.22	89.18
Mw	94.45%	92.96	95.93
Pi	108.84%	107.19	110.49

Teniendo en cuenta la naturaleza del sulfato de condroitín sódico, que no es de origen sintético, es razonable obtener este tipo de variación. Como puede observarse, diferentes lotes no consecutivos de sulfato de condroitina del mismo proveedor en la referencia, muestran cierta variabilidad.

Ensayo de solubilidad de los monómeros mayoritarios 4S y 6S

TEST DE SOLUBILIDAD 4S

El ensayo de solubilidad no se ha podido llevar a cabo en condiciones de saturación sino que se ha realizado en pequeño volumen debido a las limitaciones de obtención de los componentes 4S y 6S condroitín sulfato. Ambos monómeros únicamente se encuentran disponibles en formato de estándar con muy pocos miligramos disponibles de suministro.

La cantidad de entre 4 y 5 mg empleada en cada test, se encuentra totalmente solubilizada y corresponde por lo tanto a una solubilidad mínima de 4S de entre 4 y 5 mg/ml.

En este caso la solubilidad de 6S-condroitín sulfato más desfavorable corresponde al pH 1,2.

TEST DE SOLUBILIDAD CONDROITIN SULFATO SODICO

Así mismo el propio condroitín sulfato (parent) como macromolécula ha sido analizado en las mismas condiciones con objeto de utilizarlo como patrón de referencia y contrastar los valores obtenidos de este.

Igualmente en este caso la solubilidad determinada es muy alta.

4.5. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo condroitina, en forma de condroitina sulfato sódico, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios in vitro presentados se consideran adecuados y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente al producto de referencia.

4.6. 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 condroitina, en forma de condroitina sulfato sódico, están suficientemente demostradas. El medicamento Condroitina Kern Pharma 400 mg capsulas duras ha demostrado ser equivalente al medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.