

Informe Público de Evaluación

BEVIOX 1.000 MICROGRAMOS 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

BEVIOX 1.000 MICROGRAMOS COMPRIMIDOS

Principio Activo

CIANOCOBALAMINA

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACEUTICA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

15/01/2025

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 Beviox 1000 microgramos comprimidos, con un dossier bibliográfico de acuerdo con el artículo 10 del R.D. 1345/2007. Beviox 1000 microgramos comprimidos, tiene a misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (cianocobalamina) que otros productos ya autorizados en España (Optovite B12 1.000 microgramos solución inyectable o Vitamina B12 Farmasierra 1000 microgramos cápsulas duras).

Este medicamento contiene como principio activo cianocobalamina y está formulado como comprimido. La cianocobalamina pertenece al grupo farmacoterapéutico de medicamentos antianémicos (B03BA) Está indicado para el tratamiento de déficit de vitamina B12.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento BEVIOX 1000 MICROGRAMOS COMPRIMIDOS, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 1000 µg de CIANOCOBALAMINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 1 mg/día. El medicamento se acondiciona en blíster Aluminio-PVC/PVDC.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

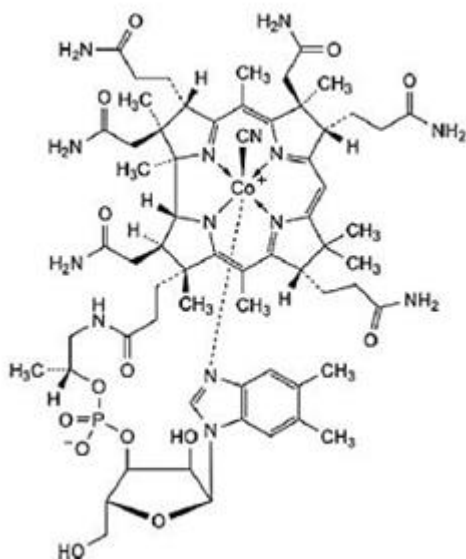
Nomenclatura

INN: CIANOCOBALAMINA

Número CAS: 68-19-9

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1355 g/mol

Fórmula molecular: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

Propiedades generales

La cianocobalamina es un polvo cristalino rojo oscuro o cristales rojos oscuros. Bastante soluble en agua y en etanol al 96 por ciento, prácticamente insoluble en acetona. La sustancia anhidra es muy higroscópica.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa de Euroapi se envasa en latas de aluminio. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y normativas de aplicación.

La información acerca del envase de la sustancia activa de Yuxing Biotechnology ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad de Euroapi se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es

similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

El período de recontrol está incluido en el CEP de Yuxing Biotechnology. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Dosis: 1000 µg

Aspecto: comprimidos de color rosa claro, redondos, biconvexos con un diámetro de 8 mm

Composición cualitativa:

CIANOCOBALAMINA

CELULOSA MICROCRISTALINA

MANITOL (E-421)

ESTEARICO, ACIDO

ALMIDON PREGELATINIZADO

ALMIDON DE PATATA

CROSPVIDONA

ESTEARATO DE MAGNESIO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Envase: blíster Aluminio-PVC/PVDC.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster Aluminio-PVC/PVDC. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 3 años.

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Introducción

De conformidad con el artículo 10.a de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 10 del Real Decreto 1345/2007, sobre el uso médico bien establecido, el solicitante ha presentado documentación bibliográfico-científica para respaldar el paquete no clínico de la presente solicitud de autorización de comercialización.

3.2. Farmacología

No se han llevado a cabo nuevos estudios preclínicos de farmacología con Beviox 1000 microgramos comprimidos. Dado que las propiedades farmacodinámicas de la vitamina B12 o cianocobalamina son bien conocidas y es un principio activo ampliamente utilizado, el solicitante ha proporcionado una revisión de la literatura científica que se considera apropiada.

3.3. Farmacocinética

No se han realizado estudios preclínicos de farmacocinética o toxicocinética con Beviox 1000 microgramos comprimidos. El solicitante presenta un resumen de las características farmacocinéticas de la cianocobalamina basado en literatura científica, que se considera adecuado.

3.4. Toxicología

No se han llevado a cabo estudios propios de toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, así como de tolerancia local, con Beviox 1000 microgramos comprimidos. No obstante, los datos de toxicidad no clínica publicados en la literatura no indican problemas de seguridad para la administración de cianocobalamina a las dosis clínicas recomendadas.

3.5. Evaluación del riesgo medioambiental

La sustancia activa, cianocobalamina, contenida en Beviox 1000 microgramos comprimidos, es una sustancia natural cuyo uso no alterará la concentración ni la distribución de la sustancia en el medio ambiente. Por lo tanto, no se espera que cianocobalamina represente un riesgo para el medio ambiente.

3.6. Discusión de los aspectos no clínicos

Teniendo en cuenta que la cianocobalamina es un principio activo con un perfil de seguridad conocido, no existen objeciones desde un punto de vista no clínico a la aprobación de la autorización de comercialización de Beviox 1000 microgramos comprimidos, de acuerdo con el artículo 10.a de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 10 del Real Decreto 1345/2007, de uso médico bien establecido.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Al tratarse de un dossier bibliográfico, se presenta una revisión de la literatura del producto con más de 10 años de experiencia de uso, así como una bioexención basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) al ser la cianocobalamina una molécula de clase III como estudio puente entre la formulación en estudio y la descrita en la literatura.

4.2. Estudios *in vitro* para exención basada en BCS

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

4.2.1 Características del principio activo

Margen terapéutico

La cianocobalamina 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 1/2015, de 24 de julio, del 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.

Cianocobalamina. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SmPC: 1 mg

Contenido de los comprimidos: 1 mg.

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

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH. Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad de cianocobalamina es de 34.8 mcg/mL, estando este valor por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble ($1\text{ mcg}/250\text{ mL} = 4\text{ mcg/mL}$).

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

Se aporta una medición del pH antes y después de añadir la sustancia activa observándose que practicante no varían los valores.

Se demuestra que la estabilidad de la cianocobalamina en soluciones acuosas tiene una degradación menor del 10% y por lo tanto cumple con los requisitos de la ICH M9.

Permeabilidad/absorción

La cianocobalamina se clasifica como una molécula de clase III (baja permeabilidad) debido a que aproximadamente del 1-5% se absorbe en la mucosa intestinal.

4.2.2 Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Entre los excipientes utilizados, se sabe que el manitol influye en la biodisponibilidad, por lo que en el producto solicitado se utilizó aproximadamente la misma cantidad de manitol que Permazone, existiendo una diferencia menor del 10% en excipientes críticos como se indica en la ICH M9 para moléculas de clase III ya que no se considera probable que esta diferencia afecte a la bioequivalencia.

Perfiles de disolución: Se presentan perfiles de disolución con el aparato de paletas, a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pH de 0.1 N HCl, 4.5 y 6.8; con 12 vasos por pH comparándose con Permazone comprimidos y observándose una disolución superior al 85% en 15 minutos.

Producto de referencia: Betolvex/Permazone (Actavis) producto de referencia con el que se compara el producto solicitado y frente al cual se realizan los estudios comparativos.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo cianocobalamina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los estudios *in vitro* presentados para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se consideran adecuados y los resultados demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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

Se considera que los datos de la literatura demuestran la eficacia y seguridad de la cianocobalamina administrada como comprimido. Este perfil de eficacia y seguridad es aplicable al medicamento solicitado Beviox 1000 microgramos comprimidos debido a que se ha establecido un puente mediante exención BCS al tratarse la cianocobalamina de una molécula de clase III. Por tanto, se recomienda su autorización.