

Informe Público de Evaluación

BISOPROLOL ZYDUS 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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⁾

BISOPROLOL ZYDUS 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

BISOPROLOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

21/04/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Emcorcor comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y la eficacia de bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

El medicamento BISOPROLOL ZYDUS 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 5 mg de BISOPROLOL FUMARATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 20 mg.

El medicamento se acondiciona en blisters de Alu-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.

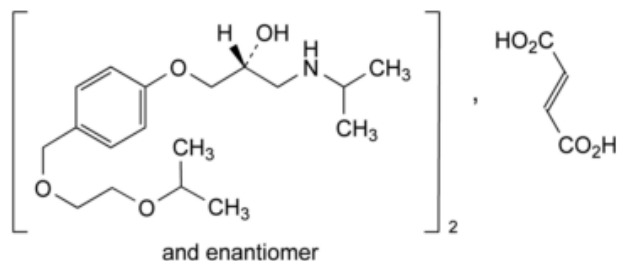
Nomenclatura

INN: BISOPROLOL, en forma de BISOPROLOL FUMARATO

Número CAS: [104344-23-2]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 767 g/mol

Fórmula molecular: $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino ligeramente higroscópico muy soluble en agua y en metanol. Presenta polimorfismo.

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

Estabilidad

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

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 5 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 8,50 mm, marcados con la inscripción “5” en una cara y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Composición cualitativa:

BISOPROLOL FUMARATO

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

RECUBRIMIENTO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- MACROGOL

Envase: blisters de Alu-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.

Los comprimidos cumplen el ensayo de divisibilidad de Ph. Eur.

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 blisters de Alu-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: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 30°C

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas del bisoprolol son conocidas. Como bisoprolol es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Bisoprolol Zydus 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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 de 10 mg en ayunas.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a las dosis de 1.25 mg, 2.5 mg y 5 mg ya que se trata de un comprimido recubierto con película 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

C1B03257 (10 mg, ayunas)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Dream Arcadia, Opp. Mayfair Atrium, Vadsar-Kalali Ring Road Vadodara ñ 390012, Gujarat, India

Centro analítico: Cliantha Research Limited Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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 240mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Bisoprolol 10 mg comprimidos recubiertos con película (Zydus Lifesciences Limited (formerly known as Cadila Healthcare Limited). Número de lote: ME30056 (lote referencia No: ME30044). Tamaño del lote: 120,000. Caducidad: 30 / 04 / 2025. Contenido: 99.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cardensiel® (Bisoprolol) 10 mg (MERCK SANTE SAS, Francia). Número de lote: G014DB. Caducidad: 01 / 2026. Contenido: 97.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 26 sujetos, 25 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto 14 no acude al periodo II (abandono).

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

4.3.1.6. Periodo de lavado
6 días.

4.3.1.7. Semivida
10-12 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de bisoprolol 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 se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
AUC _(0-t)	101.88%	(97.80%;106.12%)	8.423
C _{max}	100.37%	(95.82%;105.13%)	9.579

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ñ 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}. N=25

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference Product
$AUC_{(0-t)}$ (ng/mL)*(hr)	665.562 ($\pm$ 155.539)	653.939 ($\pm$ 154.850)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng/mL)*(hr)	703.746 ($\pm$ 171.625)	693.323 ($\pm$ 176.590)
C_{max} (ng/mL)	41.764 ($\pm$ 8.808)	41.418 ($\pm$ 7.940)
$AUC_{Extrap, obs}$ (%)	5.196 ($\pm$ 2.210)	5.266 ($\pm$ 2.857)
K_{el} (1/hr)	0.066 ($\pm$ 0.014)	0.067 ($\pm$ 0.015)
t_{Half} (hr)	10.809 ($\pm$ 1.931)	10.821 ($\pm$ 2.335)
T_{max} (hr)	2.333 (1.000, 5.000)	2.000 (1.000, 5.000)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato 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 calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos genéricos Bisoprolol Zydus 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.