



# Informe Público de Evaluación

## Bosentan Kern Pharma 125 mg comprimidos recubiertos con película

*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>

Bosentan Kern Pharma 125 mg comprimidos recubiertos con película

### Principio Activo

BOSENTAN

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

14/04/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. USO HOSPITALARIO Y CENTROS DE DIAGNÓSTICO

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Bosentan Kern Pharma 62.5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Bosentan Kern Pharma 62.5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (bosentan, en forma de bosentan monohidrato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Tracleer 62,5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de bosentan, en forma de bosentan 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. Bosentan Kern Pharma 62.5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película 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 Bosentan Kern Pharma 62.5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película 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

Bosentan Kern Pharma 125 mg comprimidos recubiertos con película contiene como principio activo BOSENTAN, en forma de BOSENTAN MONOHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

BOSENTAN, en forma de BOSENTAN MONOHIDRATO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF para los dos fabricantes de la sustancia activa.

#### - Nomenclatura

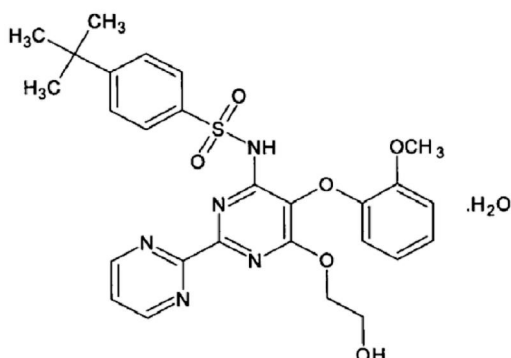
*INN:* Bosentan

*Nombre químico:*

- 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl] benzene-1-sulfonamide monohydrate

- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)(2,2'-bipyrimidin)-4-yl) benzenesulfonamide monohydrate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S.H<sub>2</sub>O

*Masa molecular:* 569.64

*CAS No:* 157212-55-0

La sustancia activa, BOSENTAN, en forma de BOSENTAN MONOHIDRATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

BOSENTAN, en forma de BOSENTAN MONOHIDRATO es un polvo blanco a amarillento, soluble en dimetilformamida y acetonitrilo, insoluble en pH 1,2, 4,5 y 6,8 a 25 °C.

### - 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

BOSENTAN, en forma de BOSENTAN 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.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Bosentan 125 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovoideos anaranjados-blancos, marcados con %B+ en un lado y %125+ en el otro lado.

La composición cualitativa es:

BOSENTAN MONOHIDRATO  
AGUA PURIFICADA  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
OPADRY NARANJA  
POVIDONA K 30

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de PVC/PCTFE/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, en general, de calidad farmacopea y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de 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 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, en general, de calidad farmacopea.

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 PVC/PCTFE/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 - PVC/PCTFE/AL - 56 y 112

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo bosentan en la misma forma de monohidrato que el medicamento de referencia Tracleer. 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 %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 125 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 125 mg es extrapolable a la dosis de 62.5 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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

096-13

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Pharmascience Inc. 6111, Royalmount Avenue, Suite 100, Montreal, Quebec, Canada H4P 2T4.

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 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Bosentan 125 mg comprimidos recubiertos con película (Pharmascience, Canadá). Número de lote: C-0128A. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 11/2013. Contenido: 99.4%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Tacleer 125 mg comprimidos recubiertos con película (Actelion Pharmaceuticals, Alemania). Número de lote: IW031A01. Caducidad: 12/2015. Contenido: 102.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 62 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 62 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron retirados del estudio por efectos adversos y otros dos abandonaron el estudio por motivos personales.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

5.4 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de bosentan 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:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	111.3	99.52-124.42
AUC <sub>0-t</sub>	104.6	96.90-112.90

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<sub>max</sub>.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo bosentan, en forma de bosentan 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.

#### 4.5. 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 eficacia y seguridad del principio activo bosentan, en forma de bosentan monohidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Bosentan Kern Pharma 62.5 y 125 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.