

# Informe Público de Evaluación

## PRASUGREL QUALIGEN 10 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

PRASUGREL QUALIGEN 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

PRASUGREL

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

04/09/2018

### 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 de los medicamentos genéricos Prasugrel Qualigen 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Prasugrel Qualigen 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (prasugrel) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Efient 5mg comprimidos y Efient 10mg comprimidos que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de prasugrel, en forma de prasugrel hidrocloreuro se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Prasugrel Qualigen 5 y 10 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 Prasugrel Qualigen 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

PRASUGREL QUALIGEN 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo PRASUGREL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

PRASUGREL

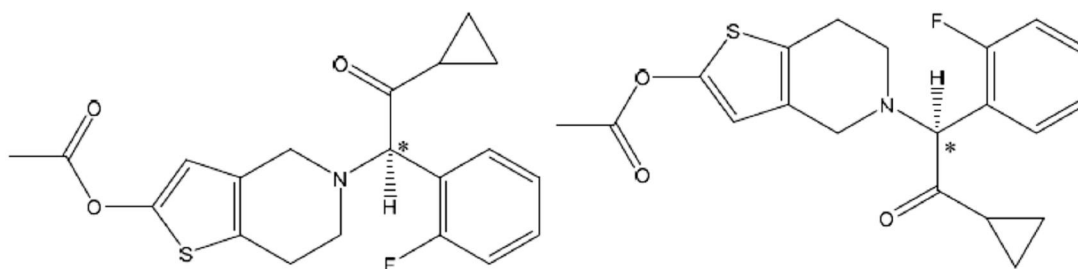
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Prasugrel

Nombre químico: 5-[(R/S)-(2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate.

Estructura: (es la mezcla racémica):



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{20}FNO_3S$   
Masa molecular: 373.44  
CAS No: [150322-43-3]

La sustancia activa, PRASUGREL no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

PRASUGREL es un sólido blanco o casi blanco, soluble en cloruro de metileno, moderadamente soluble en acetonitrilo, ácido acético y ácido clorídrico 1 M, prácticamente insoluble en agua, hidróxido sódico 1 M, metanol y 2-propanol. Presenta un carbono asimétrico, no es higroscópico, su punto de fusión está alrededor de 122°C y no se han descrito diferentes formas polimórficas en la literatura.

#### - 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.

### - 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

PRASUGREL 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 tener contacto con alimentos.

### - 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: comprimidos recubiertos con película.

La composición cualitativa es:

PRASUGREL  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
CROSPROVIDONA  
SACAROSA ESTEARATO  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OPADRY II NARANJA 32K230012 (hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo).

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de Aluminio/Aluminio.

### - 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. (con la excepción de los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo) y son habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/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. Los tamaños de lotes industriales quedan definidos.

El dossier incluye compromiso de validar con lotes industriales 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 calidad Ph. Eur. (con la excepción de los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo).

El único excipiente de origen animal es la lactosa monohidrato. Se presenta documentación que garantiza ausencia de riesgo de EEB.

#### - 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 aluminio/aluminio. 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 - Aluminium/Aluminium - 14 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 14 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 28 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 28 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 30 x 1 tablet

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 30 x 1 tablet

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 56 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 56 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 84 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 84 tablets

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 90 x 1 tablet

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 90 x 1 tablet

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 98 tablets  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 98 tablets  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento

Blister - Aluminium/Aluminium - 30 tablets  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium/Aluminium - 30 tablets  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento  
conservación.

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, prasugrel, como base libre mientras que el medicamento de referencia Efient, se encuentra en forma de sal hidroc্লoruro. 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.

En la evaluación además de la guía europea *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), se tuvo en cuenta la guía específica *EMA/CHMP/158772/2016 Prasugrel film-coated tablets 5 and 10 mg product-specific bioequivalence guidance* según las cuales el solicitante ha realizado un estudio pivotal con la dosis de 10 mg en ayunas (además tiene un estudio piloto para calcular la variabilidad intraindividual, que no se describe en la evaluación), y se analiza el metabolito R-95913, para demostrar bioequivalencia. Además, según la revisión de esta guía específica, *an additional study under fed conditions is recommended if the generic product contains a different salt form than the originator or the free base of prasugrel*, por lo que la compañía presenta además un estudio con alimentos.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a la dosis de 5 mg, ya que se trata de 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

LSI-P5-099 (No LESVIPRAS/16/BQ-2). Estudio dosis única en ayunas, replicado con la dosis de 10 mg.

LSI-P6-543 (No LESVIPRAS/17/BQ-8). Estudio dosis única con alimentos, replicado con la dosis de 10 mg.

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LSI-P5-099 (No LESVIPRAS/16/BQ-2)

###### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3.

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

###### 4.3.1.3. Formulación del test

Prasugrel 10 mg comprimidos recubiertos con película (Lesvi, S.A.). Número de lote: GAL15222. Tamaño del lote: 105.000. Caducidad (re-test): 11/2016. Contenido: 100.9%.

###### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película (fabrica Elly Lilly España, para Daiichi Sankyo). Número de lote: C525367. Caducidad: 03/2017. Contenido: 99.7%.

###### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

###### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

###### 4.3.1.7. Semivida

2-15 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación del metabolito de prasugrel, R-95913 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
$C_{max}$	99.75	92.72-107.31
$AUC_{0-t}$	100.02	96.51-103.66

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.

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

LSI-P6-543 (No LESVIPRAS/17/BQ-8)

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3.

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.

#### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única con una comida altamente grasa y calórica y con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Prasugrel 10 mg comprimidos recubiertos con película (Lesvi, S.A.). Número de lote: GAL17186C. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad (re-test): 10/2018. Contenido: 101.3%.



#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película (fabrica Elly Lilly España, para Daiichi Sankyo). Número de lote: C820213. Caducidad: 03/2020. Contenido: 98.9%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y 30 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado del estudio por una violación del protocolo en el periodo 3 (tenía valores con T y R y fue incluido en el análisis estadístico), otro sujeto abandonó ante de la dosificación en el periodo 2 y otro sujeto fue eliminado por efectos adversos antes del periodo 2.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

2-15 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación del metabolito de prasugrel, R-95913 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).

#### 4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.2.10. 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  $C_{max}$  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
$C_{max}$	107.3	94.04-122.43
AUC <sub>0-t</sub>	103.31	97.86-109.06

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.

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

La eficacia y seguridad del principio activo prasugrel están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuado y los resultados de los 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 prasugrel están suficientemente demostradas. Los medicamentos Prasugrel Qualigen 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.