



Informe Público de Evaluación

PROPRANOLOL KERN PHARMA 40 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⁾

PROPRANOLOL KERN PHARMA 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

PROPRANOLOL

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

23/08/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Propranolol Kern Pharma 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Propranolol Kern Pharma 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (propranolol, en forma de propranolol hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Sumial 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de propranolol, en forma de propranolol 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. Propranolol Kern Pharma 10 y 40 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 Propranolol Kern Pharma 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película 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

PROPRANOLOL KERN PHARMA 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo PROPRANOLOL, en forma de PROPRANOLOL HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

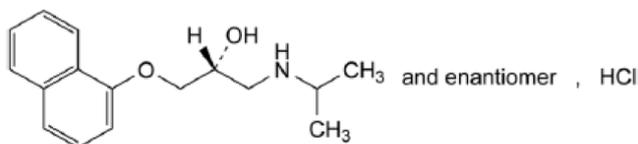
2.1. Sustancia Activa

PROPRANOLOL, en forma de PROPRANOLOL HIDROCLORURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Propranolol, hidrocloreuro de
Nombre químico: Hidrocloreuro de (2RS)-1-[(1-metiletil)amino]-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₆H₂₂ClNO₂
Masa molecular: 295.8
CAS No: [318-98-9]

La sustancia activa, PROPRANOLOL, en forma de PROPRANOLOL HIDROCLORURO, presenta monografía en Ph.Eur.
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP.

- Propiedades generales

PROPRANOLOL, en forma de PROPRANOLOL HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, soluble en agua y en etanol 96%.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase / cierre

PROPRANOLOL, en forma de PROPRANOLOL HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado.

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos y ranurados por una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales

La composición cualitativa es:

Núcleo

PROPRANOLOL HIDROCLORURO
CARMELOSA CALCICA
LACTOSA MONOHIDRATO
GELATINA
ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento

OPADRY II ROSA:
ALCOHOL POLIVINÍLICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO
MACROGOL
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
TALCO
ACIDO CARMINICO E-120 (CI=75470)
AMARILLO SUNSET FCF
LACA ROJA FD&C 40 (E-129)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en transparente PVC/PVDC/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. o internas y 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

- 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 (escala piloto) 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa, amarillo anaranjado y rojo allura AC (E-129).

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur. e internas.

Los excipientes lactos ay gelatina son de origen animal y sus proveedores certifican la ausencia de riesgo de transmisión TSE.

- 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 transparente PVC/PVDC/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 - transparente PVC/PVDC/aluminio - Blister transparente PVC/PVDC/aluminio

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo propranolol, en la misma forma de hidrocloreuro, que el medicamento de referencia Sumial. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (propranolol) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos recubiertos con película).

4.2. 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 I (altamente soluble y altamente 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.

4.3. 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 altamente permeable. 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 clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Propranolol 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.

Propranolol. Datos previos:

Dosis máxima recomendada en una única toma según SPC: 40 mg

Contenido de los comprimidos: 10 y 40 mg.

$\text{pKa}1 = 9.67$ y $\text{pKa}2 = 14.09$.

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: I-CMP-131P

Fecha de aprobación del protocolo: 06/2013

Centro: Idifarma Desarrollo farmacéutico S.L. Polígono Mocholí, C/ Noain nº1. 31110 Noáin Navarra, España.

Fecha de realización: 04-05/2013

Página 5 de 7

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linealidad, exactitud y precisión. Estabilidad del propranolol en el tracto gastrointestinal tras ser estudiado a pH 1.2 durante 1 hora y a pH 6.8 durante 6 horas (degradación <5%).

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

Se presentan datos de estabilidad de propranolol durante 1 hora a pH 1.2 y durante 6 horas a pH 6.8 con un método adecuado comprobándose que no ha disminuido más de un 5% el contenido del fármaco y que no se observan productos de degradación en las condiciones estudiadas, por lo que se puede afirmar que el fármaco será estable en todo el tracto gastrointestinal.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad de propranolol es de 99.86 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (40 mg/ 250 mL=0.16 mg/mL).

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

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la monografía FIP 93, 8, 2004 el propranolol se absorbe casi completamente tras administración oral (>90%). Tras una dosis de propranolol marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de propranolol inalterada. Además, según el draft de la guía ICH M09 sobre las bioexenciones pasadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, se clasifica al propranolol como una molécula de clase I y por lo tanto con alta permeabilidad.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Los excipientes del medicamento de referencia y del test son: lactosa, carboximetilcelulosa, gelatina y 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, 20 y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: Prot Nr: 032200-50

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

Fecha de aprobación del protocolo: 06/2015

Fechas de la parte experimental: 06-09/2015

Validación: Linealidad, exactitud y precisión.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes del producto de referencia y tres lotes del producto test.

Dosis 40 mg:

Propranolol Kern 40 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600866. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 1.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 98.9 %.

Propranolol Kern 40 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600871. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 1.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 100.8 %.

Propranolol Kern 40 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600872. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 1.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 100.6 %.

Sumial 40 mg comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 53106. Fecha caducidad: 10/2019. Contenido: 99.1 %.

Sumial 40 mg comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 53107. Fecha caducidad: 10/2019. Contenido: 98.6 %.

Dosis 10 mg

Propranolol Kern 10 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600897. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 2.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 100.8 %.

Propranolol Kern 10 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600914. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 2.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 99.2 %.

Propranolol Kern 10 mg comprimidos recubiertos con película: Número de lote: G201600917. Fecha fabricación: 09/2016. Tamaño lote: 100.000 y 200.000. Tamaño lote comercial: 2.000.000. Fecha caducidad: 09/2017. Contenido: 99.3 %.

Sumial 10 mg comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 53054. Fecha caducidad: 09/2019. Contenido: 99.7 %.

Sumial 10 mg comprimidos recubiertos con película. Número de lote: 53055. Fecha caducidad: 09/2019. Contenido: 100.5 %.

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

La eficacia y seguridad del principio activo propranolol, en forma de propranolol hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 propranolol, en forma de propranolol hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Propranolol Kern Pharma 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.