

Informe Público de Evaluación

PRASUGREL SWANPOND INVESTMENTS 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

PRASUGREL SWANPOND INVESTMENTS 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

PRASUGREL HIDROBROMURO

Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/05/2018

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 del medicamento genérico Prasugrel Swanpond Investments 10mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Prasugrel Swanpond Investments 10mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (prasugrel, en forma de prasugrel hidrobromuro, si bien la referencia está en forma de hidrocloruro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Effient 10 mg comprimidos recubiertos con película que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de prasugrel, en forma de prasugrel hidrocioruro 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 Swanpond Investments 10mg comprimidos recubiertos con película se solicita como medicamento genérico 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 Swanpond Investments 10mg 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

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

2.1. Sustancia Activa

PRASUGREL, en forma de PRASUGREL HIDROBROMURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

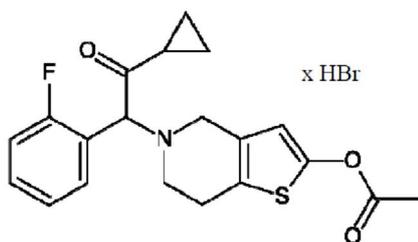
- Nomenclatura

INN: Prasugrel

Nombres químicos:

- (RS)-5-[2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate hydrobromide
- 5-[(1RS)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate hydrobromide
- 5-[2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate hydrobromide

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{20}H_{20}FNO_3S \times HBr$

Masa molecular: 454.36

CAS No: [15322-43-3]

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

- Propiedades generales

PRASUGREL, en forma de PRASUGREL HIDROBROMURO es un polvo de color entre casi blanco y marrón, moderadamente soluble en agua a pH ácido y prácticamente insoluble a pH neutro, ligeramente soluble en acetona, moderadamente soluble en etanol absoluto y muy soluble en metanol y ligeramente higroscópico. La molécula contiene un átomo quiral pero la sustancia activa es el racemato, y puede formar diferentes solvatos pero la sustancia activa es la forma anhidra I.

- 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.

Página 2 de 8

- 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, en forma de PRASUGREL HIDROBROMURO 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, color beige, ovalados y grabados con 10+ en una cara y con una ranura por la otra cara.

La composición cualitativa es:

PRASUGREL HIDROBROMURO
ALCOHOL POLIVINÍLICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102
DIBEHENATO DE GLICEROL
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE SACAROSA
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
HIPROMELOSA E-5 (E464)
MACROGOL 3350
MANITOL (E-421)
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E172)
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de aluminio - OPA/AI/PVC//AI o bien OPA/AI/PE+desecante//AI/PE.

- 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 HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION (USP/NF) y los colorantes) 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. 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 a escala piloto y 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 HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION (USP/NF) y los colorantes.

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 blísteres de aluminio - OPA/Al/PVC//Al o bien OPA/Al/PE+desencante//Al/PE. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados 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 - OPA/Al/PVC - Aluminium blister packs - 28

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/Al/PVC - Aluminium blister packs - 90

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, prasugrel, en forma sal hidrobromuro, si bien el medicamento de referencia está en forma de sal hidroclouro. 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 de producto EMA/CHMP/158772/2016/Rev. 1 [Prasugrel film-coated tablets 5 and 10 mg product-specific bioequivalence guidance](#). La compañía presenta dos estudios (en ayunas y con comida), éste último por tratarse de una sal diferente al producto de referencia, ambos con la dosis de 10 mg.

4.2. Exención

No se considera necesaria, puesto que solo se solicita una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio TVI-P0-655: estudio en ayunas con la dosis de 10 mg
Estudio TVI-P2-987 estudio con alimentos con la dosis de 10 mg

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

TVI-P0-655

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma, 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá, 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 dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Prasugrel 10 mg comprimidos recubiertos con película (Pliva, Croacia - que pertenece a Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel-). Número de lote: 455065. Tamaño del lote: 170.000 comprimidos. Caducidad: 21/11/2015. Contenido: 100.1%.

Página 5 de 8

4.3.1.4. Formulación de referencia

Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly S.A., Alemania). Número de lote: C454523. Caducidad: 10/2016. Contenido: 97.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 58 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 74 años. Fueron tratados 58 sujetos, 58 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

7.5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de R-95913 (metabolito) 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}	108.53	100.46-117.26
AUC_{0-t}	103.17	99.10-107.41

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_{max} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

TVI-P2-987

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma, 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá, 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 alimentos y con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Prasugrel 10 mg comprimidos recubiertos con película (Pliva, Croacia - que pertenece a Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel-). Número de lote: 455065. Tamaño del lote: 170.000 comprimidos. Caducidad: 21/11/2015. Contenido: 100.1%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly S.A., Alemania). Número de lote: C454523. Caducidad: 10/2016. Contenido: 97.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 75 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

2-15 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de 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}	98.24	87.79-109.93
AUC _{0-t}	100.02	95.66-104.59

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, en forma de prasugrel hidrobromuro, 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 prasugrel, en forma de prasugrel hidrobromuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Prasugrel Swanpond Investments 10mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.