

# Informe Público de Evaluación

## FUMARATO DE DIMETILO KERN PHARMA 120 MG CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES 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>

FUMARATO DE DIMETILO KERN PHARMA 120 MG CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES EFG

### Principio Activo

ÁCIDO FUMÁRICO

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

24/06/2022

### 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 Fumarato de dimetilo Kern Pharma 120 y 240 mg capsulas duras gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Fumarato de dimetilo Kern Pharma 120 y 240 mg capsulas duras gastrorresistentes tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ácido fumárico, en forma de fumarato dimetilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Tecfidera 120 y 240 mg capsulas duras gastrorresistentes, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

La seguridad y la eficacia de ácido fumárico, en forma de fumarato dimetilo, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Fumarato de dimetilo Kern Pharma 120 y 240 mg capsulas duras gastroresistentes 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 Fumarato de dimetilo Kern Pharma 120 y 240 mg capsulas duras gastroresistentes son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

FUMARATO DE DIMETILO KERN PHARMA 120 MG CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES EFG contiene como principio activo ÁCIDO FUMÁRICO, en forma de FUMARATO DE DIMETILO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

ÁCIDO FUMÁRICO, en forma de FUMARATO DE DIMETILO

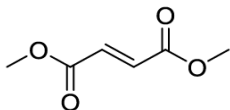
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Dimethyl Fumarate

*Nombre químico:* Dimethyl (E)-but-2-enedioate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

*Masa molecular:* 144,13

*CAS No:* [624-49-7]

La sustancia activa, ÁCIDO FUMÁRICO, en forma de FUMARATO DE DIMETILO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

ÁCIDO FUMÁRICO, en forma de FUMARATO DE DIMETILO es un polvo blanco o blanquecino, moderadamente soluble en dimetilsulfóxido, acetona y metanol, soluble en dimetilformamida, altamente soluble en soluciones tampón de pH 1,2, 4,5 y 6,8 a temperatura ambiente, no higroscópico. Posee dos estereoisómeros, cis y trans. Este último es termodinámicamente estable. No presenta polimorfismo.

### - 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

ÁCIDO FUMÁRICO, en forma de FUMARATO DE DIMETILO, 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 las 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: Cápsulas duras gastroresistentes tamaño "1" de 19,1 mm a 19,7 mm de longitud aproximadamente, con tapa de la cápsula de color verde claro y cuerpo de color blanco con la impresión '120 mg'.

La composición cualitativa es:

FUMARATO DE DIMETILO  
AZUL BRILLANTE FCF (E 133, CI=42090)  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO DEL ÁCIDO METACRÍLICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1), DISPERSION DE, AL 30 POR CIENTO  
POLISORBATO 80  
LAURIL SULFATO DE SODIO  
COPOLIMERO DE ACIDO METACRÍLICO Y METACRILATO DE METILO (1:1)  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIOXIDO DE TITANIO (E-171, CI=77891)  
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO  
GELATINA  
GLICEROL 40-55, MONOESTEARATO DE  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en blíster de Al/PVC/PVDC.

#### - 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 bien sus componentes lo son, o cumplen con la legislación europea y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH y la 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 calidad Ph. Eur. o bien sus componentes lo son, o cumplen con la legislación europea. Sólo la gelatina utilizada en las cápsulas es de origen animal y dispone de los correspondientes CEPs confirmando la ausencia de 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 blíster de Al/PVC/PVDC. 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:

Blíster - Al/PVC/PVDC - 14 cápsulas duras gastrorresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo, fumarico ácido, en la misma forma de fumarato dimetilo que el medicamento de referencia Tecfidera. 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 modificada y según la guía europea “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms” (CPMP/CHMP/EWP/280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia pivotaes con la dosis de 240 mg y otros dos pilotos para calcular la variabilidad intra-individual (no se describen los pilotos). Se observó en los pilotos una variabilidad intra-individual en ayunas y con alimentos de alrededor del 38% y que el efecto de la comida era menor en el test.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 240 mg es extrapolable a la dosis de 120 mg, ya que se trata de cápsulas duras gastrorresistentes 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.

Se ha comprobado la posible interacción con cantidades crecientes de alcohol hasta 20% a pH 1.2 y se ha visto que el test y la referencia tienen una influencia comparable y un cierto efecto de dose dumping similar con 20% alcohol que debe describirse en la ficha técnica.

#### 4.3. Estudios Clínicos

- Estudio 2149: replicado, dosis única en ayunas
- Estudio 2150: cruzado, dosis única con alimentos

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

**2149Sponsor Study Number: RDW431/0085/5**

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A

Centro analítico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A

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

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Fumarato de dimetilo Kern Pharma 240 mg capsulas duras gastrorresistentes (Polpharma, Polonia). Número de lote: 10217. Tamaño del lote: 131.868. Caducidad: 10/2017. Contenido: 102.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Tecfidera 240 mg capsulas duras gastrorresistentes (Biogen, Alemania). Número de lote: EC0115; Caducidad: 01/2018. Contenido: 102.1%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 66 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 66 sujetos, 61 sujetos completaron el estudio y 65 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo por completar al menos tres periodos. Un sujeto fue retirado del análisis durante el periodo 1 por vómitos.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

3 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

1 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de monometil fumarato (el dimetil fumarato desaparece de plasma rápidamente y no puede determinarse) 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	Confidence Intervals	CV%
<b>Test product / Reference product</b>			
AUC <sub>t</sub> (ng.h/mL)	97.45	95.40 – 99.55	10.29
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	98.26	96.16 – 100.41	9.86
C <sub>max</sub> (ng/mL)	101.16	96.23 – 106.34	24.47

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>.

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

**2150**

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A

Centro analítico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A

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 dos periodos, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Fumarato de dimetilo Kern Pharma 240 mg capsulas duras gastrorresistentes (Polpharma, Polonia). Número de lote: 10217. Tamaño del lote: 131.868. Caducidad: 10/2017. Contenido: 102.0%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Tecfidera 240 mg capsulas duras gastrorresistentes (Biogen, Alemania). Número de lote: EC0115; Caducidad: 01/2018. Contenido: 102.1%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 38 sujetos, 38 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

3 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

1 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de monometil fumarato (el dimetil fumarato desaparece de plasma rápidamente y no puede determinarse) 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio	Confidence Intervals	CV%
<b>Test product / Reference product</b>			
AUC <sub>t</sub> (ng.h/mL)	98.85	95.62 - 102.19	8.59
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	98.88	95.07 - 102.85	5.74
C <sub>max</sub> (ng/mL)	89.78	80.79 - 99.77	27.76

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 fumarico ácido, en forma de fumarato dimetilo, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 fumarico ácido, en forma de fumarato dimetilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Fumarato de dimetilo Kern Pharma 120 y 240 mg capsulas duras gastroresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.