



Informe Público de Evaluación

TICAGRELOR COMBIX 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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⁾

TICAGRELOR COMBIX 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

TICAGRELOR

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

20/08/2024

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 Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ticagrelor) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Brilique 90mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y la eficacia de Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película 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 Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

El medicamento TICAGRELOR COMBIX 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 60 mg de TICAGRELOR como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 180 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de PVC/PVDC-Aluminio o PVC/PE/PVDC-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

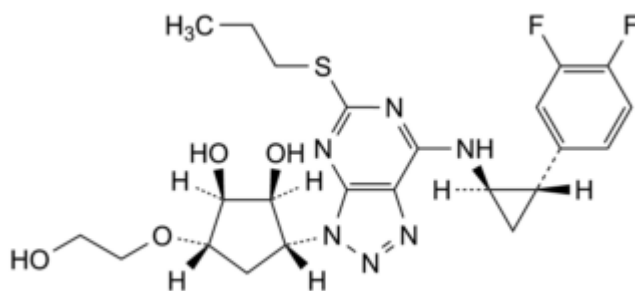
Nomenclatura

INN: TICAGRELOR

Número CAS: 274693-27-5

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 522.6 g/mol

Fórmula molecular: $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$

Propiedades generales

Ticagrelor es un polvo blanco o casi blanco-rosa pálido.

En cuanto a su solubilidad, es prácticamente insoluble en agua, muy soluble en metanol, soluble en etanol anhidro, prácticamente insoluble en heptano.

Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. Medicamento

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 60 mg

Aspecto: Comprimidos redondos, biconvexos, de color rosa, con un diámetro aproximado de 8.1 mm, marcados con "60" en una cara y lisos por la otra.

Composición cualitativa:

TICAGRELOR

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIPROMELOSA 2910

MACROGOL 400

MANITOL (E-421)

OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)

TALCO

Envase: Blísteres de PVC/PVDC-aluminio o PVC/PE/PVDC-aluminio

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de PVC/PVDC-aluminio o PVC/PE/PVDC-aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 3 años.

Condiciones de almacenamiento:

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

2.3. Conclusiones

Evaluada la documentación incluida en el expediente, se propone un DICTAMEN:

CONFORME a la concesión de autorización de comercialización.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, ticagrelor en la misma forma que el medicamento de referencia Brilique. 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 en ayunas con la dosis de 90 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 90 mg es extrapolable a la dosis de 60 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.

Estudios Clínicos

18-VIN-0149: Estudio de dosis única (90 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

18-VIN-0149

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centros clínicos: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. 1st , 2nd , 3rd & 4th Floor VEDANT Complex, Nr. Y.M.C.A. Club, S. G. Highway Road, Vejalpur, Ahmedabad 380 051, Gujarat, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi Ahmedabad – 380 015, India.

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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Ticagrelor 90 mg comprimidos recubiertos con película (Geneparm, Greece.). Número de lote: DTG-01-90 (P). Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 09/2020. Contenido: 99.7%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Brilique 90 comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca AB. Sweden). Número de lote: TVEF. Caducidad: 09/2022. Contenido: 99.1%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 50 sujetos sanos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 50 sujetos, pero 48 sujetos terminaron el estudio cuyos resultados obtenidos 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.

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

7 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de Ticagrelor y Desethoxyhydroxy Ticagrelor en plasma se ha empleado LC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.10. 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 Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
$AUC_{(0-t)}$	99.41	95.16% - 103.84%	12.78
$C_{\max}$	91.27	86.92% - 95.83%	14.30

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 $t_{\max}$.

Pharmacokinetic parameter	⁴ Arithmetic Means ($\pm$ SD) (N = 48)	
	Test product	Reference Product
$AUC_{(0-t)}$ ¹	6124.115 $\pm$ 1741.1980	6203.388 $\pm$ 2128.1814
$C_{\max}$	721.637 $\pm$ 187.5243	791.235 $\pm$ 216.8934
$t_{\max}$ ³	2.330 (1.00 - 5.00)	1.500 (1.00 - 4.50)
$AUC_{(0-inf)}$	6279.996 $\pm$ 1848.9936	6344.771 $\pm$ 2248.8744

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ticagrelor 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.

4.4. 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Ticagrelor Combix 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ticagrelor Combix 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.