



# Informe Público de Evaluación

## TICAGRELOR COMBIX 90 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

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

TICAGRELOR COMBIX 90 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.

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

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 28  
FAX: 91 822 50 10

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento TICAGRELOR COMBIX 90 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 90 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 56 y 100 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.

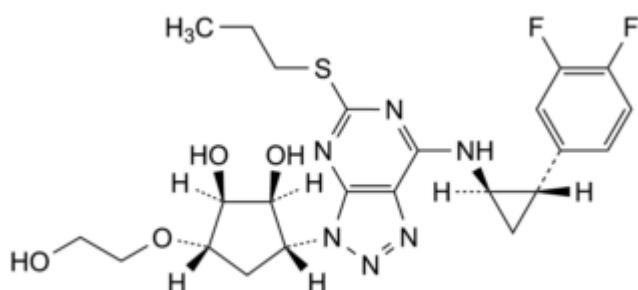
#### Nomenclatura

INN: TICAGRELOR

Número CAS: 274693-27-5

#### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 522.6 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S

#### 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:** 90 mg

**Aspecto:** Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, con un diámetro aproximado de 9.1 mm, marcados con "90" 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 AMARILLO (E 172, CI=77492)

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.

## 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 períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### **4.2.1.3. Formulación del test**

Ticagrelor 90 mg comprimidos recubiertos con película (Genepharm, 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. Período 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
$AUC(0-t)$ <sup>1</sup>	$6124.115 \pm 1741.1980$	$6203.388 \pm 2128.1814$
$C_{max}$	$721.637 \pm 187.5243$	$791.235 \pm 216.8934$
$t_{max}$ <sup>3</sup>	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 90 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.