

Informe Público de Evaluación

APIXABAN KERN PHARMA 2,5 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⁾

APIXABAN KERN PHARMA 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

APIXABAN

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/12/2024

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 Apixaban Kern Pharma 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Apixaban Kern Pharma 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activo (apixaban) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Eliquis 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Apixaban Kern Pharma 2,5 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. Apixaban Kern Pharma 2.5 mg y 5 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 Apixaban Kern Pharma 2.5 mg y 5 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

El medicamento APIXABAN KERN PHARMA 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 2.5 mg de APIXABAN como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 20 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de Aluminio-PVC/PVDC y blísteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVDC

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

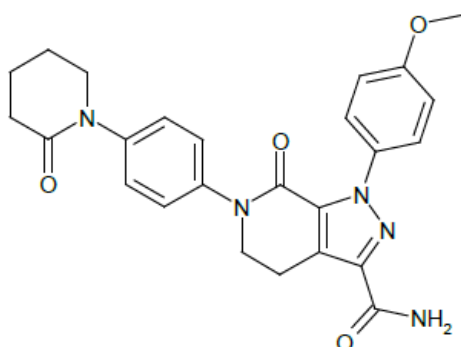
Nomenclatura

INN: APIXABAN

Número CAS: [503612-47-3]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 459.50 g/mol

Fórmula molecular: C₂₅H₂₅N₅O₄

Propiedades generales

Polvo cristalino de blanco a amarillento, poco soluble en cloroformo, diclorometano e insoluble en agua. Presenta polimorfismo y no es higroscópico.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno de baja densidad. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 2.5 mg

Aspecto: Comprimidos de color amarillo, redondos (de 6,10 mm de diámetro).

Composición cualitativa:

APIXABAN

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSPVIDONA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

LACTOSA MONOHIDRATO

LAURILSULFATO DE SODIO

POVIDONA K 30

OPADRY AMARILLO

- LACTOSA MONOHIDRATO
- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
- TRIACETINA
- HIPROMELOSA

Envase: Blísteres de Aluminio-PVC/PVDC y blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVDC.

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.

La lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las

encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

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 Aluminio-PVC/PVDC y blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVDC. 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: 30 meses

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo apixaban en la misma forma que el medicamento de referencia Eliquis. 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**) así como la guía específica de apixaban (EMA/CHMP/291499/2018), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 5 mg en ayunas.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con las dosis de 5 mg es extrapolable a la dosis de 2.5 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricados 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.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio AZBE032107: estudio dosis 5 mg, ayunas.

Dada la cuestión relacionada sobre la conversión del polimorfo del API durante el proceso de fabricación y durante el periodo de almacenamiento, la compañía realiza dos estudios de BE adicionales:

Estudio NCS-938-23-CS: realizado con un nuevo biolote del test fabricado en 08-2023.

Estudio NCS-943-23-CS: realizado con el mismo biolote de test que el usado en el estudio AZBE032107, fabricado en 09-2021.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio AZBE032107: estudio dosis 5 mg, ayunas.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Azidus Laboratories Limited, 23, School Road, Rathnamangalam, Vandalur, Chennai. 600048, 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.

4.3.1.2. 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

Apixaban 5 mg comprimidos recubiertos con película (Sanovel, Estambul). Número de lote: 2101B004. Tamaño del lote: 110.000 comprimidos. Caducidad: 08.2023. Contenido: 101.4%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG, Alemania). Número de lote: ABP2741. Caducidad: 12/2022. Contenido: 100.6%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos sanos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 28 sujetos, y que terminaron el estudio cuyos resultados 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

2 días.

4.3.1.7. Semivida

7 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de apixaban 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).

4.3.1.9. 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:

Parameters	Anti- log Least Square Mean		T/R Ratio (%)	90% Confidence Interval	Intra subject CV (%)	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)				
$L_R(C_{max})$	174.3248	166.1741	104.90%	97.65% - 112.70%	15.82	99.93
$L_R(AUC_{0-\infty})$	1473.2483	1404.5878	104.89%	99.67% - 110.38%	11.22	100.00

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 (Units)	Means ($\pm$ SD)	
	Test Product (n=28)	Reference Product (n=28)
AUC_{0-t} (hr $\cdot$ ng/mL)	1521.976 $\pm$ 398.206	1452.275 $\pm$ 388.971
$AUC_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ ng/mL)	1561.000 $\pm$ 409.260	1490.661 $\pm$ 397.675
C_{max} (ng/mL)	181.916 $\pm$ 49.782	172.207 $\pm$ 47.609
$\pm T_{max}$ (hr)	2.84 (1.00-4.33)	2.67 (1.33-5.00)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio NCS-938-23-CS: realizado con un nuevo biolote del test fabricado en 08-2023.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Norwich Clinical Services Pvt. Ltd. 147/F, 8th Main, 3rd Block, Koramangala, Bangalore -560 034, Karnataka, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Apixaban 5 mg comprimidos recubiertos con película (Sanovel, Estambul)). Número de lote: **23659003**. Tamaño del lote: 110.000 comprimidos. Caducidad: 07/2026. Contenido: 98.2%

4.3.2.4. Formulación de referencia

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG, Alemania). Número de lote: 8040754. Caducidad: 06/2025. Contenido: 98.8%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos sanos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 28 sujetos, pero 26 sujetos terminaron el estudio cuyos resultados se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El S14 fue retirado por positivo en el test de alcohol al inicio del periodo 2.
El S16 fue retirado por acontecimiento adverso en el periodo 2.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.2.7. Semivida

7 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de apixaban 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).

4.3.2.9. 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 Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t) ²	97.98	93.21 - 102.98	10.50
C_{max}	102.62	96.55 - 109.07	12.86

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)	
	Test product	Reference product
AUC _(0-t) ¹ hr*ng/mL	1495.274 $\pm$ 350.687	1522.582 $\pm$ 359.760
AUC _(0-∞) ² hr*ng/mL	1529.839 $\pm$ 355.891	1556.062 $\pm$ 365.788
C_{max} ng/mL	161.746 $\pm$ 42.450	156.672 $\pm$ 37.230
t_{max} ³ [Median (Min, Max)] (hr)	3.17 (1.00, 5.52)	3.17 (1.67, 4.67)

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio NCS-943-23-CS: realizado con el mismo biolote de test que el usado en el estudio AZBE032107, fabricado en 09-2021.

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Norwich Clinical Services Pvt. Ltd. 147/F, 8th Main, 3rd Block, Koramangala, Bangalore -560 034, Karnataka, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

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

4.3.3.3. Formulación del test

Apixaban 5 mg comprimidos recubiertos con película (Sanovel, Estambul). Número de lote: 2101B004. Tamaño del lote: 110.000 comprimidos. Caducidad: 02.2024. Contenido: 99.6%

4.3.3.4. Formulación de referencia

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG, Alemania). Número de lote: 8040754. Caducidad: 06/2025. Contenido: 98.8%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos sanos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 28 sujetos, pero 27 sujetos terminaron el estudio cuyos resultados se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El S28 se retiró del estudio voluntariamente al inicio del periodo 2.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.3.7. Semivida

7 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de apixaban 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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% ¹
AUC ₍₀₋₄₎ ²	98.12	92.45 - 104.13	12.84
C _{max}	95.17	87.09 - 104.00	19.24

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 (±SD)	
	Test product	Reference product
AUC ₍₀₋₄₎ ¹ hr*ng/mL	1572.135 ± 353.809	1595.870 ± 323.401
AUC _(0-∞) ² hr*ng/mL	1594.134 ± 353.516	1617.739 ± 325.936
C _{max} ng/mL	163.480 ± 41.204	169.168 ± 33.654
t _{max} ³ [Median (Min, Max)] (hr)	3.00 (1.00, 4.35)	2.69 (1.33, 5.00)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo apixaban están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se consideran adecuados 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 calidad, eficacia y seguridad del Apixaban Kern Pharma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG están suficientemente demostradas. Los medicamentos Apixaban Kern Pharma 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.