

Informe Público de Evaluación

DASATINIB ZYDUS 50 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⁾

DASATINIB ZYDUS 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

DASATINIB

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

08/07/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos DASATINIB ZYDUS 50 MG Y 70 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. DASATINIB ZYDUS 50 MG Y 70 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (dasatinib) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Sprycel 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 140 mg, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y la eficacia de Dasatinib Zydus 50 mg y 70 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. Dasatinib Zydus 50 mg y 70 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 Dasatinib Zydus 50 mg y 70 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.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno. 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: 50 mg

Aspecto: Comprimido recubierto con película blanco a blanquecino, ovalado, con unas dimensiones de aproximadamente 10.9 x 5.9 mm, con "1742" grabado en una cara y liso en la otra.

Composición cualitativa:

DASATINIB MONOHIDRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

SILICE COLOIDAL HIDROFOBA (E551)

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIPROXIPROPILCELULOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

RECUBRIMIENTO

- POLI (ALCOHOL VINILICO)
- TALCO
- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- GLICEROL (E 422)
- LAURILSULFATO DE SODIO

Envase: Blísteres Alu/OPA-Alu-PVC

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 (EMEA/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 Alu/OPA-Alu-PVC. 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: 2 años

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, dasatinib en la forma de monohidrato mientras que en el medicamento de referencia Sprycel se presenta en forma de sal monohidrato.

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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 140 mg, uno en ayunas y otro con comida.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 140 mg es extrapolable a las dosis de 50 mg y 70 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio C1B01353: Estudio pivotal dosis única (140 mg), replicado, en ayunas en voluntarios sanos.

Estudio C1B01354: Estudio pivotal dosis única (140 mg) con alimentos en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B01353

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research. Cliantha Research Limited Plot No - 15, Block A, Sector - 63, Tehsil - Dadri, Gautam Budhh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research, Limited. Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, 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, replicado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Dasatinib 140 mg comprimidos recubiertos con película (Zydus Lifesciences Limited). Número de lote: OE30001. Tamaño del lote: 25.000 comprimidos. Caducidad: 10/2024. Contenido: 99.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Sprycel 140 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dinamarca). Número de lote: ACA2894. Caducidad: 10/2023. Contenido: 98.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 48 sujetos y 44 sujetos completaron los 4 periodos del estudio: 46 sujetos fueron considerados para el análisis estadístico.

Number of Subjects:

Details	No. of Subjects
No. of subjects planned:	48
No. of subjects dosed:	Period-I: 48 Period-II: 46 Period-III: 46 Period-IV: 46
No. of subjects discontinued from study:	02 (Subjects: 38 & 39) Note: Subject no.14 was discontinued for particular period 1 only and included in bioequivalence evaluation.
No. of subjects completed:	46
No. of subjects analysed:	48 (46 completed & 02 discontinued)
No. of subjects included in Bioequivalence evaluation:	44 ^s

Inclusion of subjects for bioequivalence evaluation		
For BE Evaluation	SWR calculations	Average Bioequivalence
Subjects Included	43	44
List of Subjects included	2-13, 15-37, 40-46 & 48	2-37, 40-46 & 48
Subjects not considered for BE evaluation due to incomplete of study periods	Subject#14 did not complete two periods of the study with reference product.	-
Any Subject excluded from the particular period or all study period (for BE evaluation)	^(§) Subject#01 (Period-I Reference & IV Test), subject#41 (Period-IV Test) & 47 (Period-IV Test) have observed very low plasma concentrations as AUC _t for test & reference products were less than 10% of geometric mean AUC _t of reference product. Apart from Subject# 01, subject#47 was having Low-lier profiles as occurred with the lower frequency in the test product compared to the reference product. Hence as per protocol section 16.0, the data of subject#01 & 47 were excluded from bioequivalence evaluation. Concentration data, pharmacokinetic parameters and individual graph of subject#01 & 47 are presented in Appendix 16.2.3 .	

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

5 días.

4.3.1.7. Semivida

4.5-5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de dasatinib 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
AUC _t	94.41	(87.31%; 102.09%)	31.957
C _{max}	92.58	(84.00%; 102.04%)	40.308

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}.

PARAMETER	Test Product; Dasatinib Tablets 140mg (n=44)		Reference Product; SPRYCEL® (dasatinib) tablet 140 mg (n=44)	
	N	Arithmetic mean ±Std Deviation (Coeff of Variation (%))	N	Arithmetic mean ±Std Deviation (Coeff of Variation (%))
C _{max} (ng/mL)	88	252.052 ±110.485 (43.834)	87	261.525 ±109.254 (41.776)
AUC _t (ng/mL)*(hr)	88	939.743 ±330.269 (35.145)	87	963.542 ±313.822 (32.570)
AUC _i (ng/mL)*(hr)	88	960.506 ±333.744 (34.747)	87	983.335 ±319.883 (32.530)
K _{el} (1/hr)	88	0.148 ±0.032 (21.666)	87	0.155 ±0.027 (17.197)
t _{Half} (hr)	88	5.106 ±2.780 (54.447)	87	4.623 ±0.853 (18.446)
AUC _{Extrap_obs} (%)	88	2.802 ±5.501 (196.335)	87	2.041 ±0.983 (48.135)
T _{max} (hr) ^(^)	88	1.667 (0.500- 3.500)	87	1.333 (0.500- 4.000)
(^) T _{max} is presented as Median (Range)				

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B01354

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research. Cliantha Research Limited Plot No - 15, Block A, Sector - 63, Tehsil - Dadri, Gautam Budhh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research, Limited. Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, 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 con alimentos con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Dasatinib 140 mg comprimidos recubiertos con película (Zydus Lifesciences Limited). Número de lote: OE30001. Tamaño del lote: 25.000 comprimidos. Caducidad: 10/2024. Contenido: 99.4%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Sprycel 140 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dinamarca). Número de lote: ACA2894. Caducidad: 10/2023. Contenido: 98.5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 44 años. Fueron tratados 36 sujetos y 32 sujetos completaron el estudio: 32 sujetos fueron considerados para el análisis estadístico.

Los sujetos nº 4 y 20 abandonaron el estudio por voluntad propia el 18 de mayo de 2023. Periodo 1. Se le administró el producto de referencia.

Los sujetos nº 15 y 23 fueron retirados del estudio por efectos adversos en el periodo 1. Se les administró el producto Test y el producto de referencia, respectivamente.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

5 días.

4.3.2.7. Semivida

5-6 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de dasatinib 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%
AUC _(0-t) (ng/mL)*(hr)	104.12	(97.11%;111.63%)	16.499
C _{max} (ng/mL)	97.42	(87.60%;108.34%)	25.385

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}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo dasatinib 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 calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos Dasatinib Zydus 50 mg y 70 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Dasatinib Zydus 50 mg y 70 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.