

Informe Público de Evaluación

APIXABAN NORMON 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 NORMON 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

APIXABAN

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/01/2026

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 Normon 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Apixaban Normon 2.5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (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 la eficacia de apixaban 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 Normon 2.5 mg y 5 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 Apixaban Normon 2.5 mg y 5 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 APIXABAN NORMON 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 5 mg de APIXABAN como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 20 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de Aluminio/PVC-PVDC (250-120).

2.1. Sustancia Activa

Hay dos proveedores de sustancia activa y en ambos casos la calidad de la misma está avalada por el procedimiento ASMF.

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

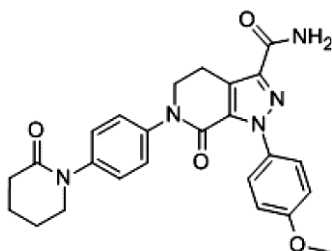
Nomenclatura

INN: APIXABAN

Número CAS: 503612-47-3

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 459.504 g/mol

Fórmula molecular: C₂₅H₂₅N₅O₄

Propiedades generales

Polvo blanco muy poco soluble en metanol y diclorometano y prácticamente insoluble en acetona y agua. No higroscópico, presenta polimorfismo.

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 intermediarios 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. 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: 5 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película de color rojo, elípticos, biconvexos, serigrafiados con "5" en una cara y lisos en la otra, de aproximadamente 5.4 mm x 10.0 mm de diámetro.

Composición cualitativa:

APIXABAN

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

LACTOSA ANHIDRA

LAURILSULFATO DE SODIO

RECUBRIMIENTO

- HIPROMELOSA
- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
- OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
- TALCO
- TRIACETINA

Envase: Blísteres de Aluminio/PVC-PVDC (250-120).

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 es de origen animal. Se presentan 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 de Aluminio/PVC-PVDC (250-120). 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 condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas del apixabán son conocidas. Como apixabán es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Apixabán Normon 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-API-23-276

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62. 28006 Madrid-Spain

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22. 2º Barcelona-Spain

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 Normon 5 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Normon, S.A., España). Número de lote: G123/M/EC1. Tamaño del lote: 300.000 comprimidos. Caducidad: 5-2023. Contenido: 98%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol Myers Squibb, España). Número de lote: ABZ4671/EC1. Caducidad: 12-2023. Contenido: 98.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. El sujeto 10 decidió no continuar por motivos personales y no recibió la medicación durante el periodo 2.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

12 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:

Table 3.3. Bioequivalence evaluation for Apixaban in Study N-API-23-276

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _{0-t}	95.97	86.22 - 106.83	21.34
C _{max}	92.10	81.72 - 103.80	23.88

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}.

Table 3.1. Pharmacokinetic data for Apixaban in Study N-API-23-276

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (± SD)	
	Test product	Reference Product
AUC _{0-t}	1374.59 (± 363.75)	1438.31 (± 445.51)
AUC _{0-∞}	1412.78 (± 345.23)	1485.12 (± 435.39)
C _{max}	127.02 (± 40.79)	135.04 (± 36.91)
t _{max} *	3.00 (1.00 - 5.00)	3.50 (1.55 - 5.00)

*Median (range)

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 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 del principio activo apixaban, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Apixaban Normon 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.