

Informe Público de Evaluación

PRIAXAL 2 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⁾

PRIAXAL 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

PERAMPANEL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/02/2026

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 Priaxal 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Priaxal 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (perampanel) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Fycompa, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Priaxal 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 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. Priaxal 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 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 Priaxal 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 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 PRIAXAL 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 2 mg de PERAMPANEL, en forma de PERAMPANEL $\frac{3}{4}$ HIDRATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 12 mg. El medicamento se acondiciona en blíster de PVC/Aluminio.

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.

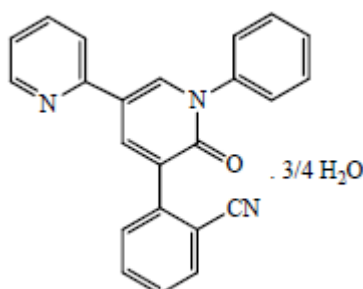
Nomenclatura

INN: PERAMPANEL, en forma de PERAMPANEL $\frac{3}{4}$ HIDRATO

Número CAS: 1571982-04-1

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 362.90 g/mol

Fórmula molecular: $C_{23}H_{15}N_3O \cdot \frac{3}{4} H_2O$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanco-amarillento; muy soluble en N-metil-pirrolidona, escasamente soluble en acetonitrilo, ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua; no es higroscópico; no es ópticamente activo; exhibe 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 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 LDPE transparente, que se introducen en bolsas de LDPE negro y éstas en tambores de HDPE. 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 mg

Aspecto: comprimido recubierto con película de color naranja, redondo, biconvexo, marcado con “L1” en un lado y plano en el otro y de 6,60 mm de diámetro.

Composición cualitativa:

PERAMPANEL $\frac{3}{4}$ HIDRATO

LACTOSA MONOHIDRATO

HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)

POVIDONA K 30

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

ESTEARATO DE MAGNESIO

OPADRY NARANJA 03F530166 [hipromelosa (6mPas), talco, macrogol 8000, dióxido de titanio (CI=77891, E-171), óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492) y óxido de hierro rojo (E-172)]

Envase: blíster de PVC/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.

El excipiente LACTOSA MONOHIDRATO 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* (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 blíster de PVC/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: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: sin condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

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

La visión general de la parte no clínica sobre la farmacología, la farmacocinética y la toxicología de perampanel ha sido redactada por Dr. Subihi Fatima y fechada en enero de 2024. El informe hace referencia a publicaciones que comprenden el periodo 1981-2023.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Perampanel Combix 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, y 12 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**), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia: uno con la dosis de 4 mg y otro con la dosis de 12 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 4 mg y de 12 mg es extrapolable a las dosis de 2 mg, 6 mg, 8 mg y 10 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.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio 23-VIN-0022: dosis de 4 mg, ayunas

Estudio C1B03491: dosis de 12 mg, ayunas.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio 23-VIN-0022: dosis de 4 mg, ayunas

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Veeda Clinical Research Ltd, Rev. Sur. No. 12/1, Insignia, Corporate House, Nr. Grand Bhagvati Hotel, Sindhu Bhavan Road, S. G. Highway, Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, 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, 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

Perampanel 4 mg comprimidos recubiertos con película (Unison Pharmaceuticlas Pvt, India). Número de lote: 2330126A. Tamaño del lote: 70000 comprimidos. Caducidad: 01/2025. Contenido: 102.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Fyacomp 4 mg comprimidos recubiertos con película (Eisai GmbH, Alemania). Número de lote: 133255. Caducidad: 03/2026. Contenido: 99.7%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 44 años. Fueron tratados 48 sujetos, pero 45 sujetos completaron el estudio y 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

45 días.

4.3.1.7. Semivida

105 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de perampanel en plasma se ha empleado HPLC-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% ¹
AUC ² ₍₀₋₇₂₎	104.20 %	99.08% - 109.58%	14.24
C _{max}	103.72%	98.06% - 109.71%	15.91

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}.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio C1B03491: dosis de 12 mg, ayunas.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clianza Research Limited, Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Clianza Research Limited, Clianza Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad- 382210, Gujarat, India.

Página 6 de 8

MINISTERIO DE SANIDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

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

Perampanel 12 mg comprimidos recubiertos con película (Unison Pharmaceuticas Pvt, India). Número de lote: 2330116A. Tamaño del lote: 70000 comprimidos. Caducidad: 01/2025. Contenido: 99.6%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Fyacomp 12 mg comprimidos recubiertos con película (Eisai GmbH, Países Bajos). Número de lote: 136417. Caducidad: 08/2026. Contenido: 98.1%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 43 años. Fueron tratados 56 sujetos, pero 53 sujetos completaron el estudio y 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

54 días.

4.3.2.7. Semivida

105 horas.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de perampanel en plasma se ha empleado HPLC-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%
AUC72	105.30	(99.76%; 111.15%)	16.711
C_{max}	107.50	(101.32%; 114.06%)	18.349

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 perampanel, en forma de perampanel hidrato (4:3) 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 Perampanel Combix 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG están suficientemente demostradas. Los medicamentos Perampanel Combix 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.