



Informe Público de Evaluación

Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2,5 mg comprimidos 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⁾

Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2,5 mg comprimidos EFG

Principio Activo

INDAPAMIDA, PERINDOPRIL

Titular de la autorización de comercialización

PREMIUM PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

29/10/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (indapamida y perindopril, en forma de perindopril erbumina e indapamida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Bipreterax 8 mg/2.5 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de indapamida y perindopril, en forma de perindopril erbumina e indapamida base, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG se solicita como medicamento genérico 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 Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8mg/2,5mg comprimidos EFG contiene como principio activo INDAPAMIDA y PERINDOPRIL, en forma de PERINDOPRIL ERBUMINA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

INDAPAMIDA y PERINDOPRIL

La calidad de ambas sustancias activas se encuentran avaladas por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos de color blanco o casi blancos, circulares con ranura en una de sus caras.

En la ficha técnica se indica que la ranura es sólo para facilitar la deglución y no para dividir el comprimido en dos mitades iguales.

La composición cualitativa es:

INDAPAMIDA
PERINDOPRIL ERBUMINA
CELULOSA MICROCRISTALINA

ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de OPA/Aluminio.

-Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

-Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

-Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

El único excipiente empleado de origen animal es la lactosa. Se adjunta declaración del fabricante de que esta es apta para el consumo humano.

-Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

-Sistema envase/cierre

El material de envase propuesto es blisters de OPA/Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - OPA/Aluminio

Val. Propuesta: 2 AÑOS

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, indapamida y perindopril, en forma de perindopril erbumina, en la misma forma que el medicamento de referencia Bipreterax 8 mg/2.5 mg comprimidos. 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 con la dosis 8 mg/2.5 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

PRD-P1-482

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1
Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuny, nº 22, 08038 Barcelona, España.

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 periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG (Atlantic Pharma, S.A., Portugal para Tecnimede Sociedade Técnico-Medicinal S.A., Portugal). Número de lote: IC0347. Tamaño del lote: 250.000. Caducidad: 30/09/2012. Contenido: Perindopril: 96.9%. Indapamida: 98.9%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Bipreterax 8 mg/2.5 mg comprimidos (Laboratorios Servier S.A.). Número de lote: H-001. Caducidad: 30/06/2013. Contenido: Perindopril: 100.6%. Indapamida: 100.3%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 14 sujetos, con edades comprendidas entre 23 y 55 años. Fueron tratados 14 sujetos, 13 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 1 sujeto fue retirado del estudio por efectos adversos.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

35 días.

4.2.1.7. Semivida

Perindopril: 1 h

Perindoprilato: 30-120 h

Indapamida: 15-18 h

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de perindopril, perindoprilato e indapamida 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).

4.2.1.9. 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 para **perindopril** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	105.83	92.26-121.39
AUC _{0-t}	97.91	93.20-102.86

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} .

Los resultados del análisis estadístico para perindoprilato se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	102.56	94.27-111.59
AUC _{0-t}	102.33	97.69-107.19

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}.

Los resultados del análisis estadístico para **indapamida** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C _{max}	103.56	97.81-109.64
AUC _{0-t}	100.72	98.43-103.07

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo indapamida y perindopril, en forma de perindopril erbumina e indapamida base, 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 eficacia y seguridad del principio activo indapamida y perindopril, en forma de perindopril erbumina e indapamida base, están suficientemente demostradas. El medicamento Perindopril/Indapamida Premium Pharma 8 mg/2.5 mg comprimidos EFG ha demostrado ser bioequivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.