



Informe Público de Evaluación

PERINDOPRIL/INDAPAMIDA RIC 2 MG/0,625 MG COMPRIMIDOS

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 RIC 2 MG/0,625 MG COMPRIMIDOS

Principio Activo

INDAPAMIDA, PERINDOPRIL

Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

05/11/2013

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 de los medicamentos genéricos Perindopril / Indapamida Ric 8 mg / 2.5 mg, 4 mg / 1,25 mg y 2 mg / 0,625 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Perindopril / Indapamida Ric 8 mg / 2.5 mg, 4 mg / 1,25 mg y 2 mg / 0,625 mg comprimidos tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (indapamida y perindopril) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Bipreterax, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de indapamida y perindopril 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 Ric 8 mg / 2.5 mg, 4 mg / 1,25 mg y 2 mg / 0,625 mg 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 Perindopril / Indapamida Ric 8 mg / 2.5 mg, 4 mg / 1,25 mg y 2 mg / 0,625 mg son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

PERINDOPRIL/INDAPAMIDA RIC 2 MG/0,625 MG COMPRIMIDOS contiene como principio activo INDAPAMIDA y PERINDOPRIL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

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 a blanquecino, alargados, biconvexos, con ranura en ambas caras. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

INDAPAMIDA
PERINDOPRIL
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO

LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE DCL 11)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de OPA/Al/PVC/Al y blisters de PVC/PVDC-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

Todos los excipientes empleados en la formulación presentan monografía en la Farmacopea Europea y se analizan de acuerdo a la misma.

Se adjunta certificados de ausencia de riesgo de TSE/BSE para cada uno de los excipientes empleados así como declaración de disolventes.

- 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 OPA/Al/PVC/Al y PVC/PVDC-ALUMINIO. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y 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/Al/PVC/Al - 30 COMPRIMIDOS-ESTANDAR

Val. Propuesta: 24 MESES

Cond. No requiere condiciones especiales de conservación.

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 30 COMPRIMIDOS-MONODOSIS
Val. Propuesta: 24 MESES
Cond. No requiere condiciones especiales de conservación.

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 30 COMPRIMIDOS-ESTANDAR
Val. Propuesta: 24 MESES
Cond. No requiere condiciones especiales de conservación.

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 30 COMPRIMIDOS-MONODISOS
Val. Propuesta: 24 MESES
Cond. No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos indapamida y perindopril tert-butilamina, en la misma forma que el medicamento de referencia Biperterax, antes de que la cambiase a la actual sal de arginina. 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 8/2.5 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 8/2.5 mg es extrapolable a la dosis de 2/0.625 mg y 4/1.25 mg, ya que se trata de un comprimido con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricado 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 en dosis única en ayunas con la dosis de 8/2.5mg test frente a dosis de 10/2.5 mg referencia, en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1186170-01

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clianza Research Limited Sigma-1 Corporate, BIH. Rajpath Club, Opposite Mann Party Plot, Off. S.G Highway, Boda.kdev, Ahmedabad-380 054,Gujarat, India.

Centro analítico:

- Para indapamina: Micro Therapeutic Research Labs Private Limited, No.: 06, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai- 600 059, Tamil Nadu, India.
- Para perindopril y perindoprilato: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers Nr. Judges Bungalows 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

Perindopril / Indapamida 8 mg / 2.5 mg comprimidos (perindopril tert-butilamina e indapamida) (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMM382. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 05/2013. Contenido: perindopril tert-butilamina: 101.0% e indapamida: 99.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Bipreterax 10/2.5 mg comprimidos (perindopril arginina e indapamida) (Laboratorios Servier, Francia). Número de lote: 74005. Caducidad: 09/2012. Contenido: perindopril arginina: 100.2% e indapamida: 99.1%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 4 sujetos abandonaron el estudio debido a efectos adversos y por incumplimiento del protocolo.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

21 días.

4.3.1.7. Semivida

- Perindopril: 1.2 h.
- Indapamida: 13.5 h.

4.3.1.8. 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).

4.3.1.9. 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:

Perindopril

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.32	91.78-109.65
AUC _{0-t}	92.92	89.49-96.49

Indapamida:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	112.52	106.41-118.98
AUC _{0-t}	103.07	99.43-106.83

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 Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos indapamida y perindopril 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 eficacia y seguridad de los principios activos indapamida y perindopril está suficientemente demostrada. Los medicamentos genéricos Perindopril / Indapamida Ric 8 mg / 2.5 mg, 4 mg / 1,25 mg y 2 mg / 0,625 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.