



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

# Informe Público de Evaluación

## Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 125/31,25/200 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos (1)

Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 125/31,25/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

CARBIDOPA, ENTACAPONA, LEVODOPA

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

16/12/2014

### 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 Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 200/50/200, 175/43.45/200, 150/37.5/200, 125/31.25/200, 100/25/200, 75/18.75/200 y 50/12.5/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 200/50/200, 175/43.45/200, 150/37.5/200, 125/31.25/200, 100/25/200, 75/18.75/200 y 50/12.5/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (entacapona, levodopa y carbidopa) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Stalevo comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de entacapona, levodopa y carbidopa se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 200/50/200, 175/43.45/200, 150/37.5/200, 125/31.25/200, 100/25/200, 75/18.75/200 y 50/12.5/200 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 Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 200/50/200, 175/43.45/200, 150/37.5/200, 125/31.25/200, 100/25/200, 75/18.75/200 y 50/12.5/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA GADUR 125/31,25/200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG contiene como principios activos ENTACAPONA, LEVODOPA y CARBIDOPA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### 2.1.1. Levodopa

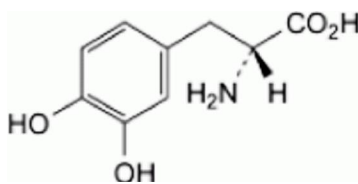
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP y ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Levodopa

*Nombre químico:* Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoico / Ácido (--)2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoico / (--)3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina / 3-hidroxi-L-tirosina / Beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina.

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C9 H11 NO4

*Masa molecular:* 197.19

*CAS No:* [59-92-7]

La sustancia activa LEVODOPA presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

### - Propiedades generales

LEVODOPA es un polvo blanco o casi blanco, formado por cristales cúbicos, poco soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol (96%), soluble en ácido clorhídrico 1 M y moderadamente soluble en ácido clorhídrico 0,1 M, no higroscópico, con un punto de fusión de 270°C y presenta dos polimorfos (el más estable de los dos es el presente en la formulación).

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

LEVODOPA se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

### 2.1.2. Carbidopa

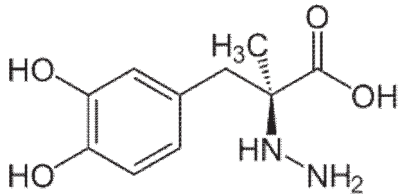
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Carbidopa.

Nombre químico: Ácido (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidrazino-2-metilpropanoico.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Masa molecular: 226,229

CAS No: 28860-95-9

La sustancia activa CARBIDOPA presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

#### - Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa siguen la correspondiente monografía de Ph. Eur. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre y Estabilidad

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

### 2.1.3. Entacapona

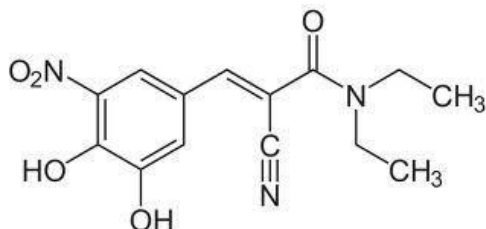
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Entacapona.

Nombre químico: (2E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietilprop-2-enamida.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Masa molecular: 305.286

CAS No: 130929-57-6.

La sustancia activa ENTACAPONA presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

#### - Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa siguen la correspondiente monografía de Ph. Eur. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre y Estabilidad

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 RECUBIERTOS CON PELÍCULA.

La composición cualitativa es:

CARBIDOPA  
ENTACAPONA  
LEVODOPA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
GLICEROL  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA)  
LACTOSA ANHIDRA

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)  
POLISORBATO 80  
POVIDONA K 30  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en bote de polipropileno.

#### - 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 compromiso de validar con lotes industriales 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., a excepción de HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION, calidad USP-NF, y los colorantes.

El único excipiente de origen animal es la LACTOSA, y se incluyen las correspondientes declaraciones de ausencia de riesgo de EEB.

#### - 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 bote de polipropileno. 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 los siguientes plazos de validez:

Bote de polipropileno . 10/28/30/50/60/90/98/100/130/150/175/200/250 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: 175 días

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No Procede

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, entacapona, levodopa y carbidopa en la misma forma que el medicamento de referencia Stalevo. 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, uno con la dosis alta de 200/50/200 mg y otro con la baja de 50/12.5/200 mg para investigar los extremos de una serie de composiciones (bracketing). Se presentan otros dos estudios piloto (2011-2632 y 2011-2633) con las mismas dosis que los estudios pivotaes que se detallan en el informe, con el motivo de encontrar la formulación más adecuada.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en los estudios con las dosis de 200/50/200 y 50/12.5/200 mg es extrapolable al resto de las dosis, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, excepto en la cantidad de entacapona que se mantiene constante a una dosis de 200mg, 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

130049: Estudio replicado de dosis única en ayunas(200/50/200 mg) con voluntarios sanos.

130050: Estudio replicado de dosis única en ayunas (50/12.5/200 mg) con voluntarios sanos.

2011-2632: Estudio piloto. Estudio replicado de dosis única en ayunas (50/12.5/200 mg) con voluntarios sanos.

2011-2632: Estudio piloto. Estudio replicado de dosis única en ayunas (200/50/200 mg) con voluntarios sanos.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

130049

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: PharmaNet Canada Inc. 2500, rue Einstein, Québec (Québec), Canadá, G1P 0A2

Centro analítico: PharmaNet Canada Inc. 2500, rue Einstein, Québec (Québec), Canadá, G1P 0A2

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, cuatro secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Levodopa/Carbidopa/Entacapona 200/50/200 comprimidos recubiertos con película EFG (Teva, Hungría). Número de lote: 1140113. Tamaño del lote: 150.000 comprimidos. Caducidad: 10/2013. Contenido: Levodopa: 101.6%, carbidopa: 100.5% y entacapona: 99.4%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Stalevo 200/50/200 comprimidos recubiertos con película (Orion Corporation, Finland, marketed in Germany). Número de lote: 1407628. Caducidad: 03/2014. Contenido: Levodopa: 101.7%, carbidopa: 98.3% y entacapona: 103.0%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 35 sujetos completaron los cuatro periodos del estudio y 55 completaron al menos dos periodos, uno con el test y otro con la referencia.

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



#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Levodopa: 0.6-1.3 h.

Carbidopa: 2-3 h.

Entacapona: 0.4-0.7 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de levodopa, carbidopa y entacapona 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 de levodopa se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.17	89.154-114.84
AUC <sub>0-t</sub>	97.21	92.89-101.78

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 de carbidopa se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	110.53	104.06-117.40
AUC <sub>0-t</sub>	110.41	104.71-116.43

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 de entacapona se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.32	85.85-103.63
AUC <sub>0-t</sub>	99.81	95.56-104.25

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

130050

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: PharmaNet Canada Inc. 2500, rue Einstein, Québec (Québec), Canada, G1P 0A2

Centro analítico: PharmaNet Canada Inc. 2500, rue Einstein, Québec (Québec), Canada, G1P 0A2

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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, cuatro secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Levodopa/Carbidopa/Entacapona 50/12.5/200 comprimidos recubiertos con película EFG (Teva, Hungría). Número de lote: 1040113. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 10/2013. Contenido: Levodopa: 100.6%, carbidopa: 100.4% y entacapona: 101.0%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Stalevo 50/12.5/200 comprimidos recubiertos con película (Orion Corporation, Finland, marketed in Germany). Número de lote: 1427374. Caducidad: 12/2013. Contenido: Levodopa: 101.9%, carbidopa: 101.0% y entacapona: 99.8%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 70 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 70 sujetos, 61 sujetos completaron el estudio, y 68 sujetos completaron al menos dos periodos con la formulación test y referencia y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Cuatro sujetos fueron retirados por efectos adversos y cinco abandonaron el estudio por razones personales.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

Levodopa: 0.6-1.3 h.

Carbidopa: 2-3 h.

Entacapona: 0.4-0.7 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de levodopa, carbidopa y entacapona 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 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 de levodopa se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.34	91.25-108.15
AUC <sub>0-t</sub>	95.40	91.28-99.70

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 de carbidopa se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	104.01	99.15-109.11
AUC <sub>0-t</sub>	104.23	99.83-108.81

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.

Los resultados del análisis estadístico de entacapona se muestran en la siguiente tabla (N=68):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	92.54	85.10-100.63
AUC <sub>0-t</sub>	95.38	92.40-98.46

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos entacapona, levodopa y carbidopa están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados 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 entacapona, levodopa y carbidopa están suficientemente demostradas. Los medicamentos Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gadur 200/50/200, 175/43.45/200, 150/37.5/200, 125/31.25/200, 100/25/200, 75/18.75/200 y 50/12.5/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.