



# Informe Público de Evaluación

## Leflunomida Cinfa 20 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 <sup>(1)</sup>

Leflunomida Cinfa 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

LEFLUNOMIDA, LEFLUNOMIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/10/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Leflunomida Cinfa 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Leflunomida Cinfa 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (leflunomida) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Arava 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

<sup>(1)</sup> 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

leflunomida cinfa 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo LEFLUNOMIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

LEFLUNOMIDA

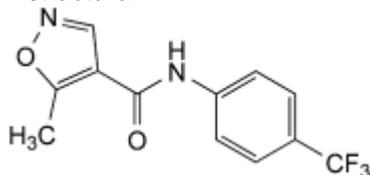
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Leflunomida

Nombre químico: 5-Methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazole-4-carboxamide.

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$

Masa molecular: 270,2

CAS No: 75706-12-6

La sustancia activa, LEFLUNOMIDA, 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.

#### - Propiedades generales

LEFLUNOMIDA es un polvo blanco o blanquecino, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en metanol y bastante soluble en cloruro de metileno. Presenta polimorfismo.

#### - Fabricación

El proceso de fabricación está avalado por el CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados.

#### - Envase /cierre

El material de envase está avalado por el CEP.

#### - 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 blancos o blanquecinos, cilíndricos, biconvexos, recubiertos y con ranura.

La composición cualitativa es:

LEFLUNOMIDA  
POLI (ALCOHOL VINILICO)  
DIOXIDO DE TITANIO  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJA SUSTITUCION  
LACTOSA MONOHIDRATO  
LAURILSULFATO SODICO  
LECITINA DE SOJA  
TALCO  
TARTARICO, ACIDO  
XANTAN, GOMA DE

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Frasco de HDPE con con tapón redondo de polipropileno con desecante.

### - 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato y lecitina de soja.

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

Se presentan certificados de que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### - 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 Frasco de HDPE con con tapón redondo de polipropileno con desecante. 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:

Frasco - Frasco de HDPE con cierre de rosca - 30 comprimidos (frasco rectangular)

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: 200 días después de la primera apertura del envase

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Frasco de HDPE con cierre de rosca - 30 comprimidos (frasco cilíndrico)

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: 200 días después de la primera apertura del envase

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo leflunomida en la misma forma que el medicamento de referencia Arava. 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 <sup>6</sup>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 de 20 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

80427

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Anapharm 2500, rue Einstein. Québec, Canadá G1P 0A2.  
Centro analítico: Anapharm Europe S.L. C/Encuny 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.

#### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio paralelo, aleatorizado, de dos tratamientos y dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Leflunomida 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Haupt Pharma, Alemania). Número de lote: H0632B. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 01/2010. Contenido: 99.3%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película (Sanofi-Aventis, Alemania). Número de lote: 8E69E. Caducidad: 07/2011. Contenido: 97.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 50 sujetos (como es un diseño paralelo, 25 sujetos reciben el test y otros 25 la referencia), con edades comprendidas entre 29 y 70 años. Fueron tratados 50 sujetos, 50 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

N/A. Se trata de un estudio paralelo.

#### 4.3.1.7. Semivida

96 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación del metabolito de leflunomida M1 (A771726) 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. 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:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.53	87.32-102.33
AUC <sub>0-168</sub>	94.85	86.72-103.74

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 del principio activo leflunomida 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 del principio activo leflunomida están suficientemente demostradas. Los medicamentos Leflunomida Cinfa 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.