



# Informe Público de Evaluación

## Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gasoc 75/18,75/200 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 <sup>(1)</sup>

Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gasoc 75/18,75/200 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

30/06/2016

### 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 Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gasoc 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 Gasoc 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 Gasoc 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 Gasoc 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.

<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

Levodopa/Carbidopa/Entacapona Gasoc 75 / 18,75 / 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo ENTACAPONA, LEVODOPA y CARBIDOPA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancias Activas

ENTACAPONA, LEVODOPA y CARBIDOPA

Las sustancias activas, ENTACAPONA, LEVODOPA y CARBIDOPA presentan monografía en Ph.Eur y su calidad se encuentra avalada por sus respectivos CEPs.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión de los CEPs o sus últimas versiones.

El proceso de fabricación y las especificaciones se encuentran avaladas por los correspondientes CEPs.

La LEVODOPA fabricada por Ajinomoto se almacena en un material de envase adecuado. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea. Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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.

Para el resto de sustancias activas, 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 ovales, biconvexos, de color naranja claro, marcados con 75+ en una cara y planos en la otra.

La composición cualitativa es:

CARBIDOPA  
ENTACAPONA  
LEVODOPA  
AGUA PURIFICADA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
GLICEROL  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
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 Frasco de HDPE con cierre de PP.

### - 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. (con la excepción de la HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION (NF) y los colorantes) y son 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 a escala piloto y 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., con la excepción de la HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION (que sigue NF) y los colorantes.

Con la excepción de la LACTOSA ANHIDRA, ninguno de los excipientes es de origen animal. Se presenta declaración del fabricante de LACTOSA ANHIDRA que indica que no hay riesgo de contaminación 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 Frasco de HDPE con cierre de PP. Se proporcionan especificaciones 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 PP - 100 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, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL 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 Tmax.

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 Tmax.

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 Tmax.

#### 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 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 de levodopa se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.34	91.25-108.15
$AUC_{0-t}$	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
$C_{max}$	104.01	99.15-109.11
$AUC_{0-t}$	104.23	99.83-108.81

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 (N=68):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	92.54	85.10-100.63
$AUC_{0-t}$	95.38	92.40-98.46

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  $T_{max}$ .

Resumen de los estudios pilotos

#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

2011-2632

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc., 4770 Sheppard Avenue East, Toronto, Ontario, Canada.

Centro analítico: Anapharm Europe, Encuny 22, 2nd floor, 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.

##### 4.3.3.2. Diseño del estudio

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

Los tratamientos de la comparación:

~ Tratamiento A vs tratamiento D

~ Tratamiento B vs tratamiento D

~ Tratamiento C vs tratamiento D

#### 4.3.3.3. Formulación del test

(Test A): FDC de Levodopa/Carbidopa/Entacapona 50/12.5/200 comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0700112. Retest: 05/2012.

(Test B): FDC de Levodopa/carbidopa/entacapone 50 mg/12.5 mg/200 mg comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0760112, Retest: 05/2012.

(Test C): FDC de Levodopa/carbidopa/entacapone 50 mg/12.5 mg/200 mg comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0820212. Retest date 05/2012.

#### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Stalevo 50/12.5/200 comprimidos (Orion Corporation, Alemania). Número de lote: 1427374. Caducidad: 12/2013.

#### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio.

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

#### 4.3.3.6. Periodo de lavado

7días.

#### 4.3.3.7. Semivida

Levodopa: 0.6-1.3 h.

Carbidopa: 2-3 h.

Entacapona: 0.4-0.7 h.

#### 4.3.3.8. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.3.9. 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 de los análisis estadísticos de levodopa, carbidopa y entacapona se muestran en las siguientes tablas:

Levodopa:

a) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	103.95	92.06-117.37
$AUC_{0-t}$	93.60	87.37-100.28

b) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	111.76	101.24-123.37
AUC <sub>0-t</sub>	96.28	88.93-104.22

c) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	98.57	91.50-106.19
AUC <sub>0-t</sub>	90.69	83.23-98.82

Carbidopa:

a) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	113.49	100.24-128.48
AUC <sub>0-t</sub>	111.85	99.57-125.65

b) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	101.93	86.05-120.74
AUC <sub>0-t</sub>	102.75	86.02-122.75

c) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	118.61	103.57-135.83
AUC <sub>0-t</sub>	109.45	95.35-125.63

Entacapona:

a) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	88.42	73.34-106.61
AUC <sub>0-t</sub>	95.79	90.66-101.21

b) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	115.78	96.24-139.28
AUC <sub>0-t</sub>	105.42	100.34-110.75

c) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	93.80	81.08-108.51
AUC <sub>0-t</sub>	96.92	92.18-101.90

Conclusión

Tratamiento A vs Tratamiento D:

Para Levodopa, el 90% CI de AUC<sub>t</sub> y C<sub>max</sub> se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de AUC<sub>t</sub> y C<sub>max</sub> estaba por encima del límite superior 125.00% (125.65% y 128.48%, respectivamente).

Para Entacapona, el 90% CI de AUC<sub>t</sub> se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%. El 90% CI de C<sub>max</sub> estaba debajo del límite inferior 80.00% (73.24%).

Tratamiento B vs Tratamiento D:

Para Levodopa, el 90% CI de AUC<sub>t</sub> y C<sub>max</sub> se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de AUC<sub>t</sub> y C<sub>max</sub> se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Entacapona, el 90% CI de  $AUC_t$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%. El 90% CI de  $C_{max}$  estaba por encima del límite superior 125.00% (139.28%).

Tratamiento C vs Tratamiento D:

Para Levodopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  El 90% CI de  $C_{max}$  estaba por encima del límite superior 125.00% (125.63% y 135.83%, respectivamente).

Para Entacapona, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

En las tres formulaciones para levodopa, los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encontraban dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, demostraron bioequivalencia.

Para carbidopa, sólo para el tratamiento B, los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encontraban dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, demostraron bioequivalencia.

Para entacapona, en las tres formulaciones los intervalos de confianza al 90% de AUC se encontraban dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, demostraron bioequivalencia, sin embargo, sólo para el tratamiento C los intervalos de confianza al 90% de  $C_{max}$  se encontraban dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00%

#### 4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

2011-2633

##### 4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc., 4770 Sheppard Avenue East, Toronto, Ontario, Canada.

Centro analítico: Anapharm Europe, Encuny 22, 2nd floor, 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.

##### 4.3.4.2. Diseño del estudio

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

Los tratamientos de la comparación:

~ Tratamiento A vs tratamiento D

~ Tratamiento B vs tratamiento D

~ Tratamiento C vs tratamiento D

##### 4.3.4.3. Formulación del test

(Test A) FDC de Levodopa/Carbidopa/Entacapona 200/50/200 comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0720112. Tamaño del lote: Retest: 05/2012

(Test B) FDC de Levodopa/carbidopa/entacapone 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0780112, Retest: 05/2012.

(Test C): FDC de Levodopa/carbidopa/entacapone 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary). Número de lote: 0840212. Retest date 05/2012.

#### 4.3.4.4. Formulación de referencia

Stalevo 200/50/200 comprimidos (Orion Corporation, Alemania). Número de lote: 1407628. Caducidad: 03/2014.

#### 4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 19 sujetos completaron el estudio.

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

#### 4.3.4.6. Periodo de lavado

7días.

#### 4.3.4.7. Semivida

Levodopa: 0.6-1.3 h.

Carbidopa: 2-3 h.

Entacapona: 0.4-0.7 h.

#### 4.3.4.8. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.4.9. 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 de los análisis estadísticos de levodopa, carbidopa y entacapona se muestran en las siguientes tablas:

Levodopa:

d) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	92.10	82.96-102.24
AUC <sub>0-t</sub>	93.65	87.83-99.86

e) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	95.75	87.26-105.06
AUC <sub>0-t</sub>	94.40	87.61-101.73

f) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.72	89.05-109.43
AUC <sub>0-t</sub>	96.24	90.93-101.86

Carbidopa:

d) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	106.67	88.52-128.54
$AUC_{0-t}$	104.12	86.84-124.84

e) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.48	85.36-113.61
$AUC_{0-t}$	96.22	84.68-109.34

f) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.64	87.19-118.49
$AUC_{0-t}$	105.01	89.66-123.00

Entacapona:

d) A vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	74.09	61.30-89.54
$AUC_{0-t}$	80.21	70.79-90.87

e) B vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	78.14	65.64-93.03
$AUC_{0-t}$	79.80	72.10-88.32

f) C vs D

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	88.67	72.08-109.08
$AUC_{0-t}$	89.62	81.54-98.51

**Conclusión****Tratamiento A vs Tratamiento D:**

Para Levodopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de  $AUC_t$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%. El 90% CI de  $C_{max}$  estaba por encima del límite superior 125.00% (128.54%) y el ratio fue de 106.67%.

Para Entacapona, el 90% CI de  $C_{max}$  (61.30%) y de  $AUC_t$  (70.79%) estaba debajo del límite inferior 80.00%.

**Tratamiento B vs Tratamiento D:**

Para Levodopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Entacapona, el 90% CI de  $C_{max}$  (72.10%) y de  $AUC_t$  (65.64%) estaba debajo del límite inferior 80.00%.

**Tratamiento C vs Tratamiento D:**

Para Levodopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Carbidopa, el 90% CI de  $AUC_t$  y  $C_{max}$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%.

Para Entacapona, el 90% CI de  $AUC_t$  se encontraba dentro del rango 80.00 . 125.00%. El 90% CI de  $C_{max}$  estaba debajo del límite inferior 80.00% (72.08%) y el ratio fue de 88.67%.

En el tratamiento C, para levodopa, carbidopa y entacapona, demostraron bioequivalencia basándose en los ratios (ratios entre 88.67-105.01%).

**Seguridad:**

No se produjo ningún AE que tuviera impacto sobre los resultados del estudio.

#### 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 Gasoc 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.