



Informe Público de Evaluación

Ivabradina Normon 7,5 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Ivabradina Normon 7,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

IVABRADINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

01/03/2016

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 del medicamento genérico Ivabradina Normon 5 y 7.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ivabradina Normon 5 y 7.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ivabradina, en forma de ivabradina hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Procoralan 5 y 7.5 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de ivabradina, en forma de ivabradina hidrocloreto, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ivabradina Normon 5 y 7.5 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 Ivabradina Normon 5 y 7.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

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

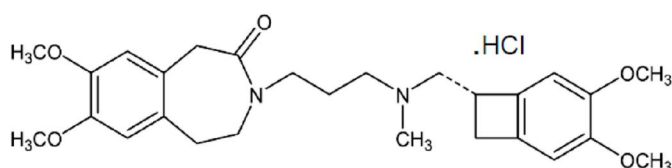
2. Datos Químicos y Farmacéuticos

IVABRADINA, en forma de IVABRADINA HIDROCLORURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Ivabradine
Nombre químico: 3-(3-(((7S)-3,4-dimethoxybicyclo [4.2.0] octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl) methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one, hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{27}H_{36}N_2O_5 \cdot HCl$
Masa molecular: 505.05 (hydrochloride salt)
468.59 (free base)
CAS No: Ivabradine hydrochloride: 148849-67-6
Ivabradine: 155974-00-8

La sustancia activa, IVABRADINA, en forma de IVABRADINA HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

IVABRADINA, en forma de IVABRADINA HIDROCLORURO es un polvo blanco ligeramente amarillento soluble en agua y metanol y prácticamente insoluble en tetrahidrofurano.

- 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

IVABRADINA, en forma de IVABRADINA HIDROCLORURO 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 tener contacto con alimentos.

- 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. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos recubiertos con película de color salmón, redondos y biconvexos.

La composición cualitativa es:

IVABRADINA HIDROCLORURO
ALMIDON DE MAIZ
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
GLICEROL
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 6000
MALTODEXTRINA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de Al/Al-Poliamida-PVC.

- 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 de origen animal es la lactosa monohidrato, se adjunta declaración de ausencia de riesgo de TSE.

- 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 Al/Al-Poliamida-PVC. 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 - Al/Al-Poliamida-PVC - 56 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 24 meses

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 ivabradina en la misma forma de hidrocloreto que el medicamento de referencia Procoralan. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase III, con la misma sustancia activa (ivabradina) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (cápsulas duras).

4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase III (altamente soluble y permeabilidad baja), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2,

4.3. Estudios In vitro

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad para clasificar el fármaco como altamente soluble y con permeabilidad baja. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase III.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Ivabradina no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 3.0, 4.5, 5.5 y 6.8) a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Ivabradina. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 7.5 mg

Contenido de los comprimidos: 5 y 7.5 mg.

pKa1= 8.6.

Se presenta el certificado del cumplimiento de GMPs.

La solubilidad de ivabradina se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: %Guideline on the investigation of bioequivalence+(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01.

Código de estudio: 14/NOR.026

Fecha de aprobación del protocolo: 27/04/2015

Centro:Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de realización: 28/04/2015-18/05/2015

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión.

Estabilidad de la pregabalina de 24 horas a temperatura ambiente, 48 horas en el inyector.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

La solubilidad de ivabradina es de 4 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (7.5 mg/ 250 mL=0.03 mg/mL).

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que la pregabalina es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la ficha técnica del innovador La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático, con lo cual la permeabilidad va a ser moderada.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Los excipientes del medicamento test y referencia son: lactosa monohidrato, almidón de maíz, maltodextrina, sílice coloidal anhidra y estearato magnésico.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente idénticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 7.5, 15, 20 y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: 15/NOR.025

Centro: Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de aprobación del protocolo: 04/05/2015

Fechas de la parte experimental: 04-19/05/2015

Método correctamente validado.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Dosis 7.5 mg:

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Ivabradina Normon 7.5 mg cápsulas: Números de lote: G114. Fecha fabricación: 10/2014. Tamaño lote: 250.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 10/2015. Contenido: 98.9%.

Ivabradina Normon 7.5 mg cápsulas: Números de lote: G214. Fecha fabricación: 10/2014. Tamaño lote: 250.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 10/2015. Contenido: 99.0 %.

Procoralan 7.5 mg cápsulas: Números de lote: 141426. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 97.8%.

Procoralan 7.5 mg cápsulas: Números de lote: 137137. Fecha caducidad: 07/2015. Contenido: 97.7%.

Dosis 5 mg:

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Ivabradina Normon 5 mg cápsulas: Números de lote: G114. Fecha fabricación: 10/2014. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 1.000.000 cápsulas. Fecha caducidad: 10/2015. Contenido: 101.2 %.

Ivabradina Normon 5 mg cápsulas: Números de lote: G214. Fecha fabricación: 10/2014. Tamaño lote: 1.000.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 1.000.000. Fecha caducidad: 10/2015. Contenido: 101.7 %.

Procoralan 5 mg cápsulas: Números de lote: M006. Fecha caducidad: 12/2016. Contenido: 98.8 %.

Procoralan 5mg cápsulas: Números de lote: M007. Fecha caducidad: 08/2017. Contenido: 98.8 %.

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

La eficacia y seguridad del principio activo ivabradina, en forma de ivabradina hidrocloreto, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 ivabradina, en forma de ivabradina hidrocloreto, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ivabradina Normon 5 y 7.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.