



# Informe Público de Evaluación

## Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 10mg/10mg 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>

Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 10mg/10mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

ENALAPRIL, LERCANIDIPINO

### Titular de la autorización de comercialización

PREMIUM PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

25/11/2016

### 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 Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 20 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 20 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (lercanidipino, en forma de lercanidipino hidrocloreuro, y enalapril, en forma de enalapril maleato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Zanipress 20 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de lercanidipino, en forma de lercanidipino hidrocloreuro, y enalapril, en forma de enalapril maleato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 20 mg / 10 mg y 10 mg / 10 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 Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 20 mg / 10 mg y 10 mg / 10 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.



Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

#### - 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

LERCANIDIPINO, en forma de LERCANIDIPINO 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 la sustancia activa.

#### - Estabilidad

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.

## 2.2. Sustancia Activa ENALAPRIL

ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO.

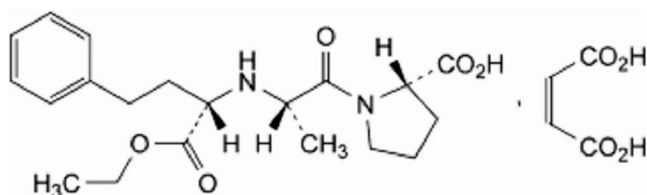
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Enalapril maleato

*Nombre químico:* (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Etoxicarbonyl)-3-fenilpropil]amino]propanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid-(Z)butendioate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>  
*Masa molecular:* 492,5  
*CAS No:* [76095-16-4]

La sustancia activa presenta monografía en Ph.Eur.

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

#### - Propiedades generales

ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, poco soluble en agua y muy soluble en metanol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno. No muestra polimorfismo

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

#### - 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

PARACETAMOL se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.  
La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

### 2.3. Producto terminado

#### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, biconvexos, grabados con 10 en cada lado. Las dimensiones de los comprimidos están especificadas: altura 4 mm, diámetro 9 mm.

La composición cualitativa es:  
ENALAPRIL MALEATO  
LERCANIDIPINO HIDROCLORURO  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROGENOCARBONATO DE SODIO  
HIPROMELOSA  
MACROGOL 6000  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de PA/Al/PVC-Al.

#### - 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. o cumplen la legislación europea, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de 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 expediente 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. o cumplen la legislación europea.

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Presentan documentación que avala la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.

#### - 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 PA/Al/PVC-Al. 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 - PA/Al/PVC-Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, lercanidipino, en forma de lercanidipino hidrocloreto, y enalapril, en forma de enalapril maleato, en la misma forma que el medicamento de referencia Zanipress 20 mg / 10 mg y 10 mg / 10 mg comprimidos. 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 dos estudios de bioequivalencia. Uno con la dosis de 20 mg/10 mg y otro con la dosis de 10 mg/10 mg por tratarse de formulaciones no proporcionales.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ENALAL1UI3EU. 2013-210

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue, East Toronto 10, Ontario, Canadá, MIS 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road. Mississauga, Ontario, Canadá, L5R 0B7

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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, replicado, secuencial en dos estadios para el lecardinipino y en un estadio para enalapril, con dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Enalapril/Lercanidipino 10 mg / 10 mg comprimidos recubiertos con película (Merckle GmbH, Alemania). Número de lote: 130113XL1F. Tamaño del lote: 170.000. Caducidad: 06/2013. Contenido: Enalapril: 101.0%. Lecardinipino: 101.0%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Zanipress 10 mg / 10 mg comprimidos (Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A, Italia). Número de lote: CC2D93. Caducidad: 06/2014. Contenido: Enalapril: 98.3%. Lecardinipino: 101.0%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 55 años. Fueron tratados 38 sujetos, 37 sujetos completaron el estudio. En el análisis farmacocinético de enalapril se emplearon los 24 sujetos de la primera etapa del diseño secuencial y 38 para S y R lecardinipino como resultado del diseño en dos etapas dado que el sujeto retirado proporciona datos para los dos tratamientos.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

Enalapril: 1.24-1.39 h.

Lecardinipino: 4.5 h

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de enalapril, (+)-S-Lercanidipino y (-)-R-Lercanidipino (siendo este último solo a nivel informativo por ser menos activo), 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.2.1.10. 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 enalapril se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	96.72	91.33-102.44
AUC <sub>0-t</sub>	100.0	95.56-104.65

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<sub>max</sub>.

Los resultados del análisis estadístico de (-)-R-Lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	103.11	91.88-115.71
AUC <sub>0-t</sub>	95.11	85.69-104.21

Los intervalos de confianza al 94.12% 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<sub>max</sub>.



Los resultados del análisis estadístico de (+)-S-Lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	105.21	94.02-117.72
$AUC_{0-t}$	96.0	86.88-106.88

Los intervalos de confianza al 94.12% 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  $T_{max}$ .

#### 4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

ENALAL2UI3EU. 2013-3211

##### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto10, Ontario, Canadá, MIS 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road. Mississauga, Ontario, Canadá, L5R 0B7

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.

##### 4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, replicado, secuencial en dos estadios para el lecardinipino y en un estadio para enalapril, con dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.2.3. Formulación del test

Enalapril/Lercanidipino 20 mg / 10 mg comprimidos recubiertos con película (Merckle GmbH, Alemania). Número de lote: 120323XK3F. Tamaño del lote: 170.000. Caducidad: 11/2013. Contenido: Enalapril: 102.0%. Lecardinipino: 104.0%.

##### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Zanipress 20 mg / 10 mg comprmidos (Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A, Italia). Número de lote: CE1K49. Caducidad: 11/2013. Contenido: Enalapril: 100.0%. Lecardinipino: 101.0%.

##### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 24 y 55 años. Fueron tratados 38 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio. En el análisis farmacocinético de enalapril se emplearon los 24 sujetos del primer estadio y 37 para S y R lecardinipino como resultado del análisis combinado de lad dos etapas. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.



#### 4.2.2.6. Periodo de lavado

7 días

#### 4.2.2.7. Semivida

Enalapril: 1.24-1.39 h.

Lecardipino: 4.5 h

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de enalapril, (+)-S-Lercanidipino y (-)-R-Lercanidipino (siendo este último solo a nivel informativo), 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).

#### 4.2.2.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.2.2.10. 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 enalapril se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.52	95.77-107.62
AUC <sub>0-t</sub>	100.20	95.61-105

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 (-)-R-Lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	103.5	93.47-114.61
AUC <sub>0-t</sub>	97.69	88.52-107.81

Los intervalos de confianza al 94.12% 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 (+)-S-Lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	103.71	94.66-113.87
AUC <sub>0-t</sub>	96.35	88.05-105.44

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos lercanidipino, en forma de lercanidipino hidrocloreuro, y enalapril, en forma de enalapril maleato, 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 de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

#### 4.4. 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 lercanidipino, en forma de lercanidipino hidrocloreuro, y enalapril, en forma de enalapril maleato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Enalapril/Lercanidipino Premium Pharma 20 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.