



# Informe Público de Evaluación

## ENALAPRIL/LERCANIDIPINO SWANPOND INVESTMENTS 10 MG/10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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 SWANPOND INVESTMENTS 10 MG/10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

ENALAPRIL, LERCANIDIPINO

### Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

02/06/2016

### 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 Enalapril/Lercanidipino Swanpond Investments 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 Swanpond Investments 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 y enalapril) 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 y enalapril 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 Swanpond Investments 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 Swanpond Investments 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.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

### 2.1. Sustancias Activas

LERCANIDIPINO, en forma de LERCANIDIPINO HIDROCLORURO y ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO

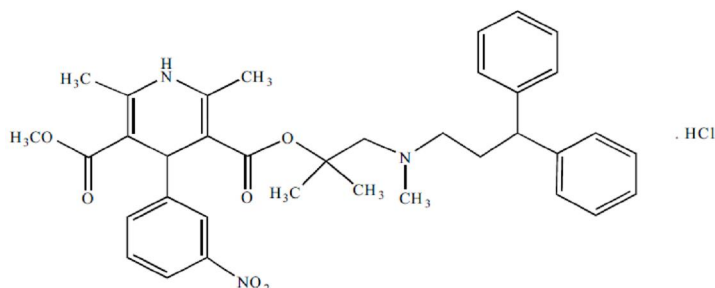
#### LERCANIDIPINO HIDROCLORURO

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

#### - Nomenclatura

**INN:** Lercanidipine hydrochloride  
**Nombre químico:** (±)-1,4 . Dihydro . 2,6 . dimethyl . 4 . (3 . nitrophenyl) pyridine . 3,5 . dicarboxylic acid . 2 . [N-(3,3 . diphenylpropyl)-N-methylamino] . 1,1 . dimethylethyl methyl diester hydrochloride

#### Estructura:



**Fórmula molecular:** C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>.HCl  
**Masa molecular:** 648,24  
**CAS No:** 132866 . 11 . 6

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

#### - Propiedades generales

LERCANIDIPINO, en forma de LERCANIDIPINO HIDROCLORURO es un polvo amarillento, soluble en metanol.

#### - 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

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 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.

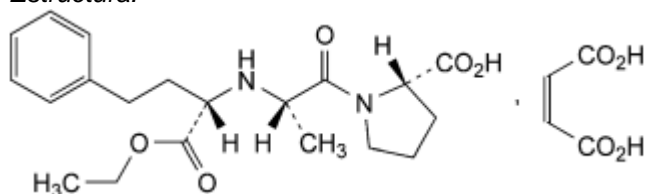
### ENALAPRIL MALEATO

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

### - Nomenclatura

**INN:** Enalapril maleate  
**Nombre químico:** (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Etoxicarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (Z)-butenedioate

**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, ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO, sí presenta monografía en Ph. Eur.

### - Propiedades generales

ENALAPRIL MALEATO es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, fácilmente soluble en metanol, prácticamente insoluble en diclorometano.

### - 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 se consideran apropiadas y los límites están justificados. La información sobre los métodos analíticos y la validación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

### - Envase /cierre

La información sobre el envase/cierre de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

### - Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos con película de 10 mg/10 mg, blancos, ovalados, biconvexos.

La composición cualitativa es:

ENALAPRIL MALEATO  
LERCANIDIPINO HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
POVIDONA K 30  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A  
HIDROGENOCARBONATO DE SODIO  
OPADRY BLANCO  
POLI (ALCOHOL VINILICO)  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
MACROGOL 3350  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de Al/OPA/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. 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

Uso de excipientes especiales: No procede.

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., a excepción del excipiente Opadry blanco que cumple una monografía interna.

El excipiente Lactosa monohidrato es de origen animal, pero 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 blíster de Al/OPA/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 el producto.

Blister - Al/OPA/PVC/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

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 los principios activos, lercanidipino y enalapril en la misma forma que el medicamento de referencia Zanipress. 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 un estudio de bioequivalencia con cada una de las dosis solicitadas 20 mg/10 mg y 10 mg/10 mg.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

1627

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BioPharma Services Inc. (BPSI), 4000 Weston Road, Toronto, ON, Canadá.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, India.

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 tres tratamientos, seis secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

1. Enalapril/Lercanidipino 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Actavis Group PTC, Islandia). Número de lote: D33631. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 12/2013. Contenido: Enalapril: 100.3%. Lercanidipino: 98.9%.

2. Enalapril/Lercanidipino 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Actavis Group PTC, Islandia). Número de lote: D33636. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 12/2013. Contenido: Enalapril: 100.8%. Lercanidipino: 99.4%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Zanipress 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Merckle Recordati, Alemania). Número de lote: CC1K77. Caducidad: 11/2013. Contenido: Enalapril: 98.1%. Lercanidipino: 99.8%.

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron los tres periodos del estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. El sujeto nº 23 fue retirado del estudio debido a incumplimiento del protocolo (por consumir producto a base de plantas medicinales) en el periodo II.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

3 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

Enalapril: 1 h

Lercadinipino: 6-8 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de enalapril y S-lercadinipino (R-lercadinipino es el enantiomero inactivo y se presenta la documentación como soporte) 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:

T1	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	106.65	101.20-112.40
$AUC_{0-t}$	112.85	105.06-121.20
T2	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.65	88.41-110.07
$AUC_{0-t}$	102.81	96.13-109.96

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 S-lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

T1	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	96.40	83.45-111.35
AUC <sub>0-t</sub>	96.04	82.04-112.42
T2	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	103.45	86.28-124.02
AUC <sub>0-t</sub>	92.65	78.85-108.82

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 el caso del Test 1 y, por tanto, demuestra 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:

T1	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	93.24	78.86-110.24
AUC <sub>0-t</sub>	95.84	81.30-112.98
T2	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	98.25	80.78-119.49
AUC <sub>0-t</sub>	90.72	75.89-108.45

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, no demuestran bioequivalencia, si bien se trata del metabolito inactivo. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

#### 4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

1719

##### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BioPharma Services Inc. (BPSI), 4000 Weston Road, Toronto, ON, Canadá.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, India

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, dos secuencias y cuatro periodos, replicado 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 (Actavis Group PTC, Islandia). Número de lote: D33778. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 21/09/2014. Contenido: Enalapril: 100.5%. Lercanidipino: 100.8%

##### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Zanipress 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Merckle Recordati, Alemania). Número de lote: CE3G68. Caducidad: 09/2015. Contenido: Enalapril: 100.0%. Lercanidipino: 100.9%



#### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 45 sujetos completaron los cuatro periodos del estudio, pero dos sujetos terminaron al menos dos periodos (test y referencia) y por tanto se emplearon 47 sujetos en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 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 h  
Lercanidipino: 8-10 h.

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de enalapril y S-lercanidipino (R-lercanidipino es el enantiomero inactivo y se presenta la documentación como soporte) 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
$C_{max}$	96.73	92.81-100.82
$AUC_{0-t}$	101.78	98.91-104.74

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.

Los resultados del análisis estadístico de S-lercanidipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	112.09	103.76-121.09
$AUC_{0-t}$	92.24	85.34-99.70

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, demuestra 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 (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	110.77	102.09-120.19
AUC <sub>0-t</sub>	91.43	83.96-99.57

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo lercanidipino y enalapril 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.

#### 4.4. 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 del principio activo lercanidipino y enalapril están suficientemente demostradas. Los medicamentos Enalapril/Lercanidipino Swanpond Investments 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.