



Informe Público de Evaluación

Enalapril/Lercanidipino Montvel 10 mg/10 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⁾

Enalapril/Lercanidipino Montvel 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

ENALAPRIL, LERCANIDIPINO

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

17/09/2015

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 Montvel 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 Montvel 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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto, 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 Montvel 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 Montvel 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.

⁽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

Enalapril/Lercanidipino Montvel 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo LERCANIDIPINO, en forma de LERCANIDIPINO HIDROCLORURO y ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

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

LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE (CRYSTALLINE FORM)

El solicitante ha utilizado el procedimiento ASMF e incorpora al dossier la parte abierta del mismo, la carta de acceso, versión y el compromiso de que será informado por parte del fabricante ante cualquier cambio en el proceso o purificación final, que tenga influencia en la calidad o estabilidad del producto.

El Active Substance Master File (ASMF) fué evaluado en relación a un procedimiento Europeo. La sustancia activa, LERCANIDIPINO, en forma de LERCANIDIPINO HIDROCLORURO y ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

Se incluye declaración por parte de las QP de los fabricantes de producto terminado indicando cumplimiento de GMP en la elaboración de la sustancia activa e intermedio

-Nomenclatura

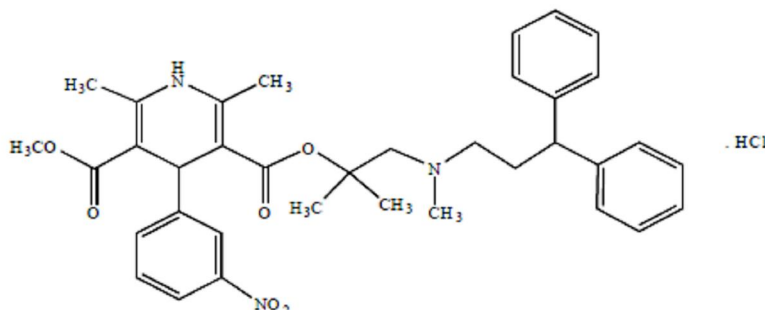
Recommended INN: Lercanidipine Hydrochloride

Chemical names: 1,4. Dihydro. 2,6 . dimethyl . 4. (3. nitrophenyl). 3,5. pyridinedicarboxylic acid. 2. [(3,3. diphenylpropyl)methylamino]. 1,1. dimethylethyl methyl ester hydrochloride or (\pm)-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

CAS RN: 132866. 11. 6

Estructura química Lercanidipine hydrochloride:



Formula molecular: C₃₆H₄₁N₃O₆.HCl

Masa molecular: 648.19

- Propiedades generales

Lercanidipine hydrochloride, puede presentarse como forma cristalina y amorfa. El producto q en este caso elabora el fabricante de sustancia activa solicitado es la forma cristalina.

Lercanidipine hydrochloride (forma cristalina) es un polvo amarillo

Solubilidad: soluble en agua y metanol, prácticamente insoluble en acetona

Humedad: nmt 1% w/w

Temperatura de fusión: 165.0°C and 180.0°C

Cenizas sulfatadas: Nmt.0.15%

Metales pesados NMT 20 ppm

pKa: 8.66, 2.61

Isomeria: Lercanidipine hydrochloride posee un centro quiral, exhibe dos isómeros: (S)-Lercanidipine and (R) - Lercanidipine hydrochloride. El producto q en este caso elabora el fabricante de sustancia activa solicitado es la mezcla racémica.

- 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.

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 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

- 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. Producto Final

Descripción

La descripción del producto es:

La descripción del producto es:

Enalapril/Lercanidipino Montvel 10 mg/10 mg son comprimidos recubiertos con película;
Comprimidos blancos, biconvexos, redondos, recubiertos por una película, grabados con 10 en cada cara

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de enalapril maleato y 10 mg de lercanidipino hidrocloreto.

Enalapril/Lercanidipino Montvel 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película ; Comprimidos amarillentos, biconvexos, redondos, recubiertos por una película, grabados con 10 en una cara y 20 en la otra.

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de enalapril maleato y 10 mg de lercanidipino hidrocloreto

La composición cualitativa es:

ENALAPRIL MALEATO
LERCANIDIPINO HIDROCLORURO
AGUA PURIFICADA
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO
HIPROMELOSA
ISOPROPILICO, ALCOHOL
MACROGOL 6000
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
TALCO

Se define la composición del recubrimiento para cada una de las dosificaciones

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en poliamida/Alu/PVC-Alu.

- 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 las sustancias activas, 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 de lotes 1/10 industrial. Presentan 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

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo 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 poliamida/Alu/PVC-Alu. 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.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

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, 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 [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%. Lercanidipino: 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%. Lercanidipino: 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.

Lercanidipino: 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% para el enalapril, y para el lecardinipino cuando el IC 94.12% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00% por ser un diseño secuencial en 2 etapas donde el riesgo del consumidor se divide en dos partes iguales entre los dos análisis.

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 _{0-t}	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 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}	103.11	91.88-115.71
AUC _{0-t}	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 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}	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 Tmax.

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 comprimidos (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 las 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.

Lecardinipino: 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% para el enalapril, y para el lecardinipino cuando el IC 94.12% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00% por ser un diseño secuencial en 2 etapas donde el riesgo del consumidor se divide en dos partes iguales entre los dos análisis.

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 _{0-t}	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 _{0-t}	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 _{0-t}	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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto, y enalapril, en forma de enalapril maleato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Enalapril/Lercanidipino Montvel 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.