



Informe Público de Evaluación

ENTECAVIR NORMON 1 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ENTECAVIR NORMON 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

ENTECAVIR

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/01/2017

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 Entecavir Normon 0.5 y 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Entecavir Normon 0.5 y 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (entecavir, en forma de entecavir monohidrato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Baraclude 0.5 y 1 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de entecavir, en forma de entecavir monohidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Entecavir Normon 0.5 y 1 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 Entecavir Normon 0.5 y 1 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

El medicamento Entecavir Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo Entecavir monohidrato presentándose en la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos con película.

Entecavir monohidrato cuenta con monografía de Farmacopea Europea. La sustancia activa se encuentra descrita en un ASMF.

El producto terminado contiene como excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropil Celulosa de bajo grado de sustitución, Crospovidona, Estearato de magnesio (vegetal) y para el recubrimiento: Hipromelosa, Óxido de titanio (E-171), Macrogol 6000, Talco y Óxido de hierro rojo. Los excipientes empleados se usan comúnmente para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

El desarrollo farmacéutico se ha basado en los datos conocidos del medicamento de referencia. Se ha demostrado la compatibilidad entre la sustancia activa y los excipientes.

El proceso de fabricación de Entecavir Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG, está en general, bien descrito y se ha validado adecuadamente. Se han establecido controles en proceso adecuados que aseguran la calidad del producto terminado.

Las especificaciones del producto terminado se consideran aceptables.

Los procedimientos de análisis utilizados para el control del producto terminado están en general bien descritos. Los certificados analíticos aportados cumplen con las especificaciones propuestas en este momento.

Entecavir Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG se acondiciona en Blíster de aluminio/Poliamida- aluminio . PVC, Blíster de aluminio-PVC/PVDC (60) y Blíster de aluminio-PVC/PVDC (120).

Se han llevado a cabo estudios de estabilidad de acuerdo a las directrices aplicables. Los resultados de estos estudios avalan un periodo de validez de 24 meses y no requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, entecavir, en la misma forma de entecavir monohidrato que el medicamento de referencia Baraclude. 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 la dosis de 1 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 1 mg es extrapolable a la dosis de 0.5 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, 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

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-ENT-15-213. EUDRA-CT: 2015-003117-23

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit. UAM. Arzobispo Morcillo s/n 28029 Madrid-España.

Centro analítico: Anapharm Europe, C/Encuny 22. 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.

4.3.1.2. 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

Entecavir 1 mg comprimidos recubiertos con película (Normon, España). Número de lote: G215/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2016. Contenido: 101.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Baraclude 1 mg comprimidos recubiertos con película (Bristol Myers Squibb, España). Número de lote: AAD0333/EC1. Caducidad: 01/2017. Contenido: 97.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

35 días.

4.3.1.7. Semivida

40 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de entecavir 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	109.20	97.62-122.15
AUC _{0-72t}	100.62	98.07-103.24

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.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo entecavir, en forma de entecavir monohidrato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado 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 del principio activo entecavir, en forma de entecavir monohidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Entecavir Normon 0.5 y 1 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.