



Informe Público de Evaluación

ENALAPRIL + LERCANIDIPINO PHARMACONS 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ENALAPRIL + LERCANIDIPINO PHARMACONS 10 mg+10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

ENALAPRIL, LERCANIDIPINO

Titular de la autorización de comercialización

PHARMACONS(ORC)

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

08/09/2016

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 Pharmacons 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Enalapril/Lercanidipino Pharmacons 10 mg/10 mg y 20 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 20/10 y 10/10 mg comprimidos recubiertos con película, 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 Pharmacons 10 mg/10 mg y 20 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 Pharmacons 10 mg/10 mg y 20 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 PHARMACONS 10 mg+10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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. Sustancias Activas

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

LERCANIDIPINO HIDROCLORURO

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

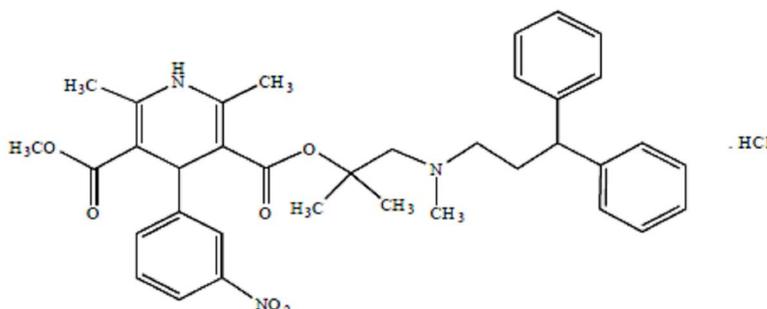
- Nomenclatura

INN: LERCANIDIPINO HIDROCLORURO

Nombres químicos:

- 1,4. Dihidro. 2,6 . dimetil . 4. (3. nitrofenil). 3,5. ácido pirindicarboxílico. 2. [(3,3. difenilpropil)metilamino]. 1,1. dimetiletil metil ester hidrocloreuro.
- (±)-1,4. Dihidro. 2,6. dimetil. 4. (3. nitrofenil)piridin. 3,5. ácido dicarboxílico. 2. [N-(3,3. difenilpropil)-N-metilamino]. 1,1. dimetiletil metil diester hidrocloreuro.

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot HCl$

Masa molecular: 648.19

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 amarillo, soluble en agua y metanol, y prácticamente insoluble en acetona y con un punto de fusión entre 165 y 180°C. Puede presentarse en forma cristalina y amorfa, pero el fabricado en este caso es la forma cristalina. Presenta un centro quiral y dos isómeros, R y S; la sustancia activa obtenida es el racémico.

- 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 sustancia activa, ENALAPRIL, en forma de ENALAPRIL MALEATO, presenta monografía en Ph.Eur. La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre fabricación, control, material de envasado y estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos con película amarillos, redondos, ligeramente biconvexos, con bordes biselados.

La composición cualitativa es:

ENALAPRIL MALEATO

LERCANIDIPINO HIDROCLORURO

ACIDO MALEICO

AGUA PURIFICADA

CARBOXIMETILGLICOLATO DE ALMIDON DE PATA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

LACTOSA MONOHIDRATO

POVIDONA K 30

OPADRY BLANCO (DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171), HIPROMELOSA, TALCO, MACROGOL 6000).

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres OPA/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. (incluidos los que forman el OPADRY BLANCO) y son 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. Los tamaños de lote industrial quedan definidos.

El dossier incluye datos de validación a escala piloto y 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.

El único excipiente de origen animal es la LACTOSA MONOHIDRATO. El proveedor declara que el excipiente se obtiene de leche procedente de animales sanos en las mismas condiciones que para consumo humano.

- 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 envase propuesto es blíster de OPA/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 - OPA/Al/PVC/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, lercanidipino enalapril, en la misma forma de maleato e hidrocloreuro respectivamente, 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 la dosis de 20 mg/10 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg/10 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg/10 mg, ya que se trata de comprimido recubierto 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

12-353 (AEL-1030-12)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: UNIVERSITY OF SKOPJE, MEDICAL FACULTY, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, R. Macedonia Skopje, R. Macedonia.

Centro analítico: Lercanidipine: PharmaNet Canada, Inc. 2500, rue Einstein, Québec, Canada. Enalapril: KRKA, d.d., Marjezka cesta 6, Novo mesto, Slovenia.

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 180 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Enalapril/Lercanidipino 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (KRKA, Slovenia). Número de lote: 1271 02 P022 0411. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: Enalapril: 98.3%, lecanidipino: 98.6%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Carmen ACE 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Recordati, Italia). Número de lote: CEOC68. Caducidad: Mayo 2012. Contenido: Enalapril: 100.4%, lecanidipino: 99.1%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 68 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 66 sujetos (dos no fueron tratados por una violación del protocolo previo a tomar la medicación). 65 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado del estudio por efectos adversos en el periodo II.

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

Enalapril: 3-4 h.
Lecanidipino: 1.5-3 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de enalapril y lecanidipino 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 para enalapril se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.42	89.52-99.58
AUC_{0-t}	98.99	95.30-102.82

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 para S-Lecardinipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	90.71	82.05-100.29
AUC_{0-t}	95.98	89.91-102.58

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 para R-Lecardinipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	88.65	80.04-98.20
AUC_{0-t}	92.98	86.20-100.29

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