



Informe Público de Evaluación

INDAPAMIDA RETARD DESGEN 1,5 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 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⁾

INDAPAMIDA RETARD DESGEN 1,5 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG

Principio Activo

INDAPAMIDA

Titular de la autorización de comercialización

GENERFARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

12/02/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Indapamida Retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Indapamida Retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (indapamida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento nacional

La seguridad y la eficacia de indapamida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Indapamida Retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG se solicita como medicamento genérico 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 Indapamida Retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada 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

INDAPAMIDA RETARD DESGEN 1,5 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG contiene como principio activo INDAPAMIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

2.1. Sustancia Activa

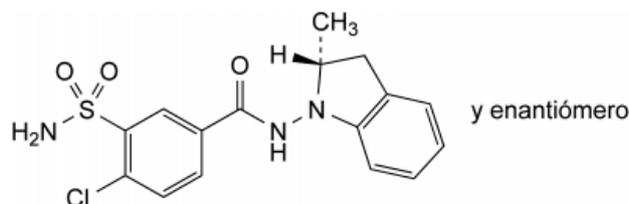
INDAPAMIDA

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

- Nomenclatura

INN: Indapamide
Nombre químico: 4-Cloro-N-[(2RS)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-3-sulfamoilbenzamida

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₆H₁₆ClN₃O₃S
Masa molecular: 365,8
CAS No: [26807-65-8]

La sustancia activa, INDAPAMIDA, sí presenta monografía en Ph.Eur.
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

INDAPAMIDA es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol al 96 por ciento.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación, el perfil de impurezas, criterios de aceptación para las etapas críticas y control de intermedios, han sido evaluados por el EDQM.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos descritos y la validación han sido evaluados por el EDQM.

- Envase /cierre

INDAPAMIDA 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 periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimido recubierto con película, redondo, biconvexo, de color blanco o blanquecino.

La composición cualitativa es:

INDAPAMIDA

LACTOSA MONOHIDRATO 200 M
HIDROXIETILCELULOSA 225-410 MPA.S
HIDROXIETILCELULOSA 10900-20300 MPA.S
LACTOSA MONOHIDRATO 100 M
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blíster de Aluminium/polyamide/PVC/Aluminium foil y blíster de PVC/PVDC/ Aluminium foil.

- 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 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

Uso de excipientes especiales /

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

La 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 Aluminium/polyamide/PVC/ Aluminium foil y blíster de PVC/PVDC/ luminium foil. 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 - PVC/PVDC/ luminium foil - 30 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PVDC/ luminium foil - 30 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - PVC/PVDC/ luminium foil - 100 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PVDC/ luminium foil - 100 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Aluminium/polyamide/PVC/ Aluminium foil - 30 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - Aluminium/polyamide/PVC/ Aluminium foil - 30 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Aluminium/polyamide/PVC/ Aluminium foil - 100 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - Aluminium/polyamide/PVC/ Aluminium foil - 100 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo INDAPAMIDA en la misma forma que el medicamento de referencia Tertensif Retard. 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 prolongada y según la guía europea *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia (uno en ayunas en dosis única, ayunas dosis múltiple y con alimentos dosis única) con la dosis de 1.5 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

130075 (DNI-1100-13).

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: University of Skopje, Medical Faculty. Department of Preclinical and clinical pharmacology & Toxicology, 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, Republic of Macedonia.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22, 08038 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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Indapamida Retard 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Alkaloid, Macedonia). Número de lote: 013121211. Tamaño del lote: 103.000. Caducidad: 12/2013. Contenido: 100.03%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Natrilix 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Servier, Francia). Número de lote: 150118. Caducidad: 11/2014. Contenido: 101.02%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 18 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.

4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.1.7. Semivida

18 h.

4.2.1.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	110.45	106.38-114.68
AUC_{0-t}	106.65	102.66-110.78
$AUC_{0-\infty}$	106.45	102.25-110.82

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.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

130076. DNI-1101-13

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: University of Skopje, Medical Faculty. Department of Preclinical and clinical pharmacology & Toxicology, 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, Republic of Macedonia.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22, 08038 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.

4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida y con 240 mL de agua.

4.2.2.3. Formulación del test

Indapamida Retard 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Alkaloid, Macedonia). Número de lote: 013121211. Tamaño del lote: 103.000. Caducidad: 12/2013. Contenido: 100.03%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Natrilix 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Servier, Francia). Número de lote: 150118. Caducidad: 11/2014. Contenido: 101.02%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 17 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 I.

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

4.2.2.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.2.7. Semivida

20 h.

4.2.2.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	106.53	94.99-119.46
AUC_{0-t}	104.87	101.79-108.03
$AUC_{0-\infty}$	105.13	102.02-108.33

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.

4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

130315. DNI-300-14

4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: University of Skopje, Medical Faculty. Department of Preclinical and clinical pharmacology & Toxicology, 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, Republic of Macedonia.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22, 08038 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.

4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.3.3. Formulación del test

Indapamida Retard 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Alkaloid, Macedonia). Número de lote: 043121213. Tamaño del lote: 103.000. Caducidad: 12/2015. Contenido: 98.51%.

4.2.3.4. Formulación de referencia

Natrilix 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada (Servier, Francia). Número de lote: 150118. Caducidad: 11/2014. Contenido: 101.02%.

4.2.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 38 sujetos, 38 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.

4.2.3.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.3.7. Semivida

20 h.

4.2.3.8. Método analítico

Para la determinación de indapamida 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).

4.2.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.3.10. 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
$C_{max\ ss}$	110.28	104.94-115.90
$C_{min\ ss}$	107.65	101.46-114.21
$AUC_{0-t\ ss}$	105.77	101.18-110.57

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 indapamida 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 del principio activo indapamida están suficientemente demostradas. El medicamento Indapamida Retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.