



# Informe Público de Evaluación

## IMIDAPRIL ASIBILAN 10 MG COMPRIMIDOS 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>

IMIDAPRIL ASIBILAN 10 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

IMIDAPRIL

### Titular de la autorización de comercialización

LESVI, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

25/05/2017

### 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 de los medicamentos genéricos Imidapril Asibilian 5, 10 y 20 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007 Imidapril Asibilian 5, 10 y 20 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (imidapril, en forma de imidapril hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Hipertene 5, 10 y 20 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de imidapril, en forma de imidapril hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Imidapril Asibilian 5, 10 y 20 mg comprimidos 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 Imidapril Asibilian 5, 10 y 20 mg comprimidos 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

IMIDAPRIL ASIBILAN 10 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo IMIDAPRIL, en forma de IMIDAPRIL HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

IMIDAPRIL, en forma de IMIDAPRIL HIDROCLORURO

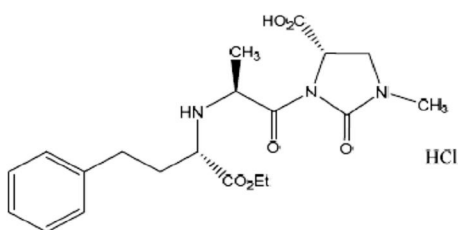
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

*INN:* Imidapril Hydrochloride

*Nombre químico:* (S)-3-(((S)-1-Ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)-L-alanyl)-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride.

*Estructura:*



*Fórmula molecular:*  $C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$

*Masa molecular:* 441.9

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

#### - Propiedades generales

IMIDAPRIL, en forma de IMIDAPRIL HIDROCLORURO es un polvo blanco a blanquecino, fácilmente soluble en metanol, bastante soluble en agua y poco soluble en 1.0 N HCl y etanol.

#### - 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

IMIDAPRIL, en forma de IMIDAPRIL 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.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido de color blanco, oblongo, con la inscripción  $\frac{1}{2}$ + en una cara y ranurado en ambas caras.

La composición cualitativa es:

IMIDAPRIL HIDROCLORURO  
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIESTEARATO DE GLICEROL  
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO  
LACTOSA MONOHIDRATO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters Al/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.

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 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

A excepción de la lactosa ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la lactosa se presenta declaración en la que se indica que es apta para el 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 material de envase propuesto es blisters de Al/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.

#### - Estabilidad

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

Blister - Al/Al - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 15 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C  
Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

Blister - Al/Al - 1000 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: Conservar en el embalaje original

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, imidapril, en la misma forma de hidrocloreuro en la misma forma que el medicamento de referencia Hipertene. 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 <sup>6</sup>Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 20 mg (uno cruzado y otro replicado).

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a las dosis de 5 y 10 mg, ya que se trata de comprimidos 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

LESVIIMI/15/BQ-3 (IMD-BESD-01-LLV/15). Eudra CT: 2015-005754-35

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3SParmacological Consultation & Res. Srl. Clinical center: 92.3 Centru DN2 St., 727046, Cumparatura, Suceava County (Romania)

Centro analítico: Pharma Serv International Srl (analytical laboratory of 3SParmacological Consultation & Research). 52 Sabinelor St., 050853 . Bucharest (Romania)

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

Imidapril 20 mg comprimidos (Laboratorios Lesvi, S.L.). Número de lote: GAL16054C. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 14/10/2016. Contenido: 98.9%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Hipertene 20 mg comprimidos (Bial-Portela & CIA, España). Número de lote: 150570. Caducidad: 11/2018. Contenido: 101.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 56 sujetos, 55 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio antes de tomar la medicación en el periodo II por efectos adversos. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

10 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

2 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de imidapril 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
$C_{max}$	109.91	93.93-128.62
AUC <sub>0-t</sub>	106.28	94.99-118.92

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos pero no lo es así en el caso de  $C_{max}$  y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

LESVIIMI/16/BQ-3 (IMD-BESD-02-LLV/16). Eudra CT: 2016-003865-24

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3SParmacological Consultation & Res. Srl. Clinical center: 92.3 Centru DN2 St., 727046, Cumparatura, Suceava County (Romania)

Centro analítico: Pharma Serv International Srl (analytical laboratory of 3SParmacological Consultation & Research). 52 Sabinelor St., 050853 . Bucharest (Romania)

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.

#### 4.3.2.2. 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.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Imidapril 20 mg comprimidos (Laboratorios Lesvi, S.L.). Número de lote: GAL16154C. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 06/2017. Contenido: 98.9%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Hipertene 20 mg comprimidos (Bial-Portela & CIA, España). Número de lote: 160218. Caducidad: 04/2019. Contenido: 101.3%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales antes de la dosificación del periodo II. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

2 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de imidapril 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).

#### 4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.2.10. 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
$C_{max}$	118.29	104.29-134.18
AUC <sub>0-t</sub>	113.78	103.62-124.94

Los intervalos de confianza al 90% de  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 69.84-143.19 % predefinidos debido a que se trata de un estudio replicado con una variabilidad intraindividual en el producto de referencia (54.66%) y por tanto se pueden ampliar los límites hasta un 69-84-143.19%. En el caso de la AUC el intervalo de confianza al 90% se encuentra dentro de los límites establecidos de 80-125% y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo imidapril, en forma de imidapril hidrocloreuro, 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 imidapril, en forma de imidapril hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Imidapril Qualigen 5, 10 y 20 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.