



Informe Público de Evaluación

Fosinopril Montvel 20 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos EFG

Principio Activo

FOSINOPRIL

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/06/2017

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 del medicamento genérico Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (fosinopril, en forma de fosinopril sódico) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Fositens 20 mg que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de fosinopril, en forma de fosinopril sódico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos 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 Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos 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

Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos EFG contiene como principio activo FOSINOPRIL, en forma de FOSINOPRIL SODICO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

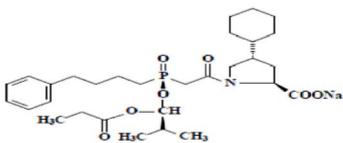
FOSINOPRIL, en forma de FOSINOPRIL SODICO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

Recommended International Nonproprietary Name (rINN)	: Fosinopril Sodium
European Pharmacopoeia monograph name	: Fosinopril Sodium
Chemical Name(s) European Pharmacopoeia	: Sodium(2S,4S)-4-cyclohexyl-1-[[[(R)-[(1S)-2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phenylbutyl)phosphoryl]acetyl]pyrrolidine-2-carboxylate or [1[S*(R*),2α,4β]-4-cyclohexyl-1-[[[2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phenylbutyl)phosphinyl]acetyl]-L-proline.monosodium salt or (4S)-4-cyclohexyl-1-[(R)-[(S)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenylbutyl)-phosphinyl]acetyl-L-proline propionate (ester), sodium salt
Laboratory Code	: FS
Other Nonproprietary Names(s)	
USAN, BANM	: Fosinopril Sodium
Chemical Abstract Service (CAS) Registry Number	: [88889-14-9]

Estructura:

Structural formula	: 
Molecular formula	: C ₃₀ H ₄₅ NNaO ₇ P
Molecular weight	: 585.65
Isomerisation/Chirality	: Fosinopril has chiral centers, hence it shows optical isomerism with a specific optical rotation of -4.7° to -6.7°.

La sustancia activa, FOSINOPRIL, en forma de FOSINOPRIL SODICO 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

- Propiedades generales

FOSINOPRIL, en forma de FOSINOPRIL SODICO es un polvo blanco cristalino higroscópico, libremente soluble en agua, prácticamente insoluble en hexano.
Polimorfismo : la forma A es la elaborada por el fabricante propuesto.

- Fabricación

Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso: se aporta CEP

- Control de la sustancia activa

Corresponden a las de farmacopea Europea e incluyen las adicionales del CEP.
Son además las presentadas por el solicitante.

- Envase /cierre

Se define en CEP el tipo de envase

- Estabilidad

Se define en CEP donde indican condiciones de almacenamiento y periodo de reanálisis

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos sin recubrir, biconvexos, redondos, de color blanco a blanquecino, marcados con % por una cara y con %4 por la otra

Cada comprimido de Fosinopril Montvel 20 mg contiene: 20 mg de fosinopril sódico.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 136 mg de lactosa anhidra.

La composición cualitativa es:

FOSINOPRIL SODICO
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSPOLIDONA
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO
ISOPROPILICO, ALCOHOL
LACTOSA ANHIDRA
POVIDONA K 30

Los comprimidos recubiertos se acondicionan en blíster PVC/PE/PVdC-Aluminio y/o Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD)

- 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

Excipiente con efecto conocido: lactosa anhidra

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Certificados de cumplimiento de TSE para todos los excipientes se incluyen en la documentación

Para todos los excipientes se incluyen certificados analíticos, así como información referida a solventes residuales.

- 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 Bote de HDPE y PVC/PE/PVDC/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 - PVC/PE/PVDC/AL - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 21 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 42 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 98 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 400 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 500 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

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 que contiene el principio activo, fosinopril, en la misma forma de fosinopril sódico que el medicamento de referencia Fositens. 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.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

019/09

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Department 2nd Floor, Trident Life Sciences Limited, Survey Nos 66 Part & 67 Part, Miyapur Village, Serilingampally Mandal, Hyderabad - 500 050. India.

Centro analítico: Clinical Pharmacology Department APL Research Centre, Survey No. 3 13, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Hyderabad - 500 072, India.

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

Fosinopril 20 mg comprimidos (Aurobindo Pharma Limited, India). Número de lote: XA2008001. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 07/2010. Contenido: 100.5%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Staril 20 mg comprimidos (ER Squibb and Sons, Ltd, Reino Unido). Número de lote: 8B33507. Caducidad: 01/2011. Contenido: 98%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se presentó en el periodo II.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

9 días.

4.2.1.7. Semivida

11-13 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de fosinoprilato 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}	99.89	93.20-108.36
AUC _{0-t}	99.96	93.73-107.75

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 fosinopril, en forma de fosinopril sódico, 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.

4.4. 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 fosinopril, en forma de fosinopril sódico, están suficientemente demostradas. El medicamento Fosinopril Montvel 20 mg comprimidos ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.