



# Informe Público de Evaluación

## Amlodipino/Valsartan Gadur 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película 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>

Amlodipino/Valsartan Gadur 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

AMLODIPINO, VALSARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

31/05/2016

### 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 Amlodipino / Valsartán Gadur, 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Amlodipino / Valsartán Gadur, 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (besilato de amlodipino y valsartán) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Exforge de Novartis Europharm Limited comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de amlodipino / valsartán, en forma de besilato de amlodipino, y valsartán, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Amlodipino / Valsartán Gadur, 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película, 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 de Amlodipino / Valsartán Gadur, 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película 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

Amlodipino/Valsartan Gadur 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo VALSARTAN y AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa AMLODIPINO

En forma de AMLODIPINO BESILATO

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

#### - Nomenclatura

INN: Amlodipino besilato

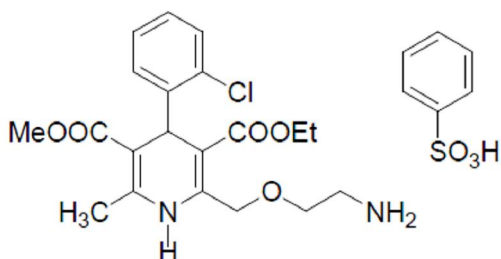
Nombre químico:

\* 2-[(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid  
. 3-ethyl ester 5-methyl ester, compound with benzenesulfonic acid

ó

\* 3-Ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Masa molecular: 567,06

CAS No: 111470-99-6

La sustancia activa, AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO, presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua y 2-propanol, soluble en etanol y muy soluble en 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - 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

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO 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 la 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. Sustancia Activa VALSARTAN

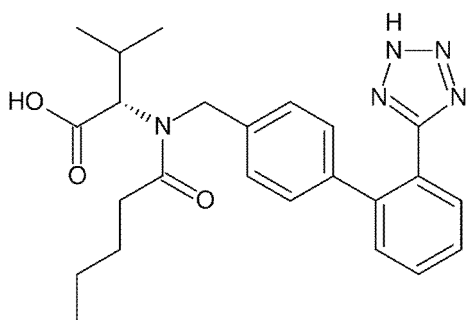
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por un CEP.

### - Nomenclatura

INN: Valsartán

Nombre químico: (2S)-3-Methyl-2- [pentanoyl [[2q-(1H-tetrazol-5 -yl) biphenyl-4-yl methyl] amino] butanoic acid

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Masa molecular: 435,5

CAS No: 137862-53-4

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

### - Propiedades generales

VALSARTAN es un polvo blanco o casi blanco, higroscópico, prácticamente insoluble en agua y 2-propanol, soluble en cloruro de metileno y muy soluble en etanol anhidro.

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente avalada por el CEP.

### - 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

VALSARTAN se almacena en un material de envase adecuado. La información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

### - Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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

## 2.3. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película, ovalado, de color amarillo, con bordes biselados, marcados con 10+y 60+y con una ranura para dividir el comprimido.

La composición cualitativa es:

AMLODIPINO BESILATO

VALSARTAN

ALMIDON PREGELATINIZADO

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

CROSPROVIDONA

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARATO DE MAGNESIO

GLICOLATO DE ALMIDON

HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO

HIPROMELOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

MACROGOL 4000

OPADRY II 31F220007 YELLOW

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en PVC/ACLAR/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. y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de 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 expediente 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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 5,40 mg de lactosa; 90,89 mg de almidón pregelatinizado de maíz y 9,60 mg de almidón glicolato sódico.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Únicamente lactosa es de origen animal, pero no existe 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 PVC/ACLAR/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 - PVC/ACLAR/PVC/AL - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 90 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 98 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/ACLAR/PVC/AL - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

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 comprimidos recubiertos con película que contienen los principios activos amlodipino, en la misma forma de besilato, y valsartán en igual forma que el medicamento de referencia Exforge. 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 10 mg/160 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg/160 mg es extrapolable al resto de las dosis por tratarse de formulaciones con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional. Ambas formulaciones 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 de la formulación genérica son similares.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ALA-P3-660

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canadá, H3P 3P1  
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canadá, H7V 4B3

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 para el amlodipino. Para el valsartan el diseño fue replicado de dos secuencias y cuatro periodos, en ayunas y con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Amlodipino / Valsartán 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Pliva Croacia LTD.). Número de lote: 9273093. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos recubiertos con película. Caducidad: Marzo 2014. Contenido: amlodipino: 100.7 %, valsartán: 100.2 %.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Exforge 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis Pharma GmbH, Alemania). Número de lote: B8112. Caducidad: Septiembre 2014. Contenido: Amlodipino: 99,5 %, Valsartán: 98,7 %.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos para el valsartan y 22 para el amlodipino con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Diecinueve sujetos completaron el estudio para el amlodipino y 43 en el caso del valsartan 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

21 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Amlodipino: 30 . 50 h.  
Valsartán: 6h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de valsartan y amlodipino 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 las siguientes tablas:

Amlodipino:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.50	91.22 -104.22
AUC <sub>0-72</sub>	97.03	91.42 . 102.99

Valsartán:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	109,14	98,85 - 120,51
AUC <sub>0-t</sub>	102,55	94,82 . 110,92



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  $T_{max}$ .

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

La eficacia y seguridad de los principios activos besilato de amlodipino y valsartán están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se consideran adecuados y los resultados del estudio demuestran que las formulaciones de 5/80 mg y 10/160 mg en evaluación son bioequivalentes 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 de los principios activos besilato de amlodipino y valsartán, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Amlodipino / Valsartán Gadur, 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.