



# Informe Público de Evaluación

## Valsartan Billev 80 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>

Valsartan Billev 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

VALSARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

BILLEV PHARMA APS

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

17/06/2016

### 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 Valsartan Billev 40, 80, 160 y 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Valsartan Billev 40, 80, 160 y 320 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (valsartan) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Diovan comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de valsartan se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Valsartan Billev 40, 80, 160 y 320 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 Valsartan Billev 160 mg comprimidos recubiertos con película 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

Valsartan Billev 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo VALSARTAN presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### VALSARTAN

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los 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 de color rosa, redondos, biconvexos y ranurados en una de sus caras. Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales

La composición cualitativa es:

VALSARTAN  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
LACTOSA MONOHIDRATO  
MACROGOL 4000  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
POVIDONA K 25  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de PVC/PE/PVDC/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 los colorantes que cumplen USP/NF. El único excipiente de origen animal es la lactosa para la cual se presenta certificado de ausencia de TSE.

#### - 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 PVC/PE/PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales 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/PE/PVDC/AL - 28COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 5 AÑOS

Cond. Conservación: Inferior a 30°C - Proteger de la Humedad

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo valsartan en la misma forma que el medicamento de referencia Diovan. 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 160 mg. Sin embargo, la dosis de 320 mg no puede ser autorizada con el estudio de bioequivalencia de 160 mg puesto que no se trata de un compuesto altamente soluble, con lo cual se deberá realizar un estudio con la dosis de 320 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 160 mg es extrapolable a las dosis de 40 y 80 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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

05-143

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology University of Skopje, Medical Faculty, Skopje, R. Macedonia

Centro analítico: KRKA, d.d., Novo mesto R&D, Pharmacokinetics Department Smarjeka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

Valsartan 160 mg comprimidos recubiertos con película (KrKa, Eslovenia). Número de lote: 1193 02 P076 1005. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 11/2005. Contenido: 100.1%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Diovan 160 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, Alemania). Número de lote: S15100. Caducidad: 11/2005. Contenido: 97.9%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 40 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado del estudio por efectos adversos durante el periodo de lavado.

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

##### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

##### 4.3.1.7. Semivida

6 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de valsartan en plasma se ha empleado HPLC. 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
$C_{max}$	99.98	87.60-114.11
AUC <sub>0-t</sub>	101.3	91.33-112.36

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 valsartan 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 valsartan están suficientemente demostradas. Los medicamentos Valsartan Billev 40, 80 y 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.