



Informe Público de Evaluación

AMLODIPINO/VALSARTAN SPI 5MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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⁾

AMLODIPINO/VALSARTAN SPI 5MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

AMLODIPINO, VALSARTAN

Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

30/09/2016

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/Valsartan SPI 10 mg/160 mg y 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Amlodipino/Valsartan SPI 10 mg/160 mg y 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (valsartan y amlodipino, en forma de amlodipino besilato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Exforge 10 mg/160 mg y 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de valsartan y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, 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/Valsartan SPI 10 mg/160 mg y 5 mg/160 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 Amlodipino/Valsartan SPI 10 mg/160 mg y 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película 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

AMLODIPINO/VALSARTAN SPI 5MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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

VALSARTAN y AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO
La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por CEP.

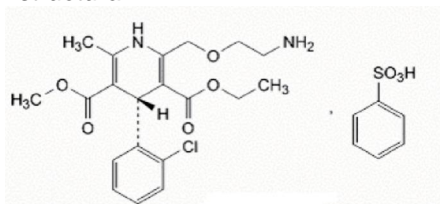
Sustancia activa AMLODIPINO BESILATO

- Nomenclatura

INN: Amlodipine besilate

Nombre químico: 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₅ClN₂O₅.C₆H₆O₃S

Masa molecular: 567.06

CAS No: 111470-99-6

La sustancia activa, VALSARTAN y AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO, si 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

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO es un polvo blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua, bastante soluble en metanol.

- Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- 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.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

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

Sustancia activa VALSARTAN

- Nomenclatura

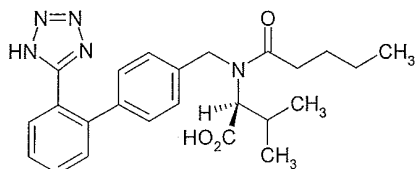
INN: Valsartan

Nombre químico: N-(1-Oxypentyl)-N-[[2-(1H-tetrazole-5-yl)phenyl]phenylmethyl]-L-Valine.

N-[p-(o-1H-tetrazole-5-ylphenyl)benzyl]-N-valery-L-valine.

(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2q(1H-tetrazol-5-yl)- biphenyl-4-ylmethyl]amine.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₄H₂₉N₅O₃

Masa molecular: 435.5

CAS No: 137862-53-4

La sustancia activa VALSARTAN si 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

Valsartan es un polvo higroscópico blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en etanol anhidro, ligeramente soluble en diclorometano.

- Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- 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.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

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:

Comprimido recubierto con película ovalado, biconvexo, amarillo, con la impresión «2» en una cara y «LD» en la otra cara.

La composición cualitativa es:

AMLODIPINO BESILATO
VALSARTAN
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO
POVIDONA
TALCO
OPADRY AMARILLO:
HIPROMELOSA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
MACROGOL 400
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en PVC/PVDC sellado a una lámina de aluminio.

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. (salvo Opadry Amarillo y óxido de hierro amarillo que cumplen con especificaciones internas) 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur., salvo Opadry Amarillo y óxido de hierro amarillo que cumplen con especificaciones internas

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que 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 PVC/PVDC sellado a una lámina de aluminio. 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 sellado a una lámina de aluminio - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No conservar por encima de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, valsartan y amlodipino, en forma de amlodipino besilato en la misma 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.

En realidad se han presentado dos estudios, puesto que con el primero solo se demostraba bioequivalencia si se quitaban dos outliers. Dado que la guía de bioequivalencia no permite la retirada de outliers, se realizó un segundo estudio.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg/160 mg es extrapolable a la dosis de 5 mg/160 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional que cumple la regla del 5% para amlodipino y donde el valsartan y los excipientes se mantienen constantes excepto el diluyente. Además están 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

2783/12

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd.; St. Johns National Academy of Health Sciences; 141/2, John Nagar, Koramangala III Block; Bangalore - 560 034, India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd.; No. 02, MM Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore - 560 064, 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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, replicado para la referencia, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Amlodipino/Valsartan 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Actavis, Malta). Número de lote: F41520 (S84005). Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 28/05/2013. Contenido: Amlodipino: 98.9%. Valsartan: 100.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Exforge (Amlodipino/Valsartan 10 mg/160 mg) comprimidos recubiertos con película (Novartis, Alemania). Número de lote: B8146. Caducidad: 01/2015. Contenido: Amlodipino: 102.6%. Valsartan: 101.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 78 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 78 sujetos, 64 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo 71 sujetos puesto que habían completado al menos dos periodos (test y referencia).

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

22 días.

4.3.1.7. Semivida

Amlodipino: 30-50 h

Valsartan: 6 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de amlodipino y valsartan 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 de amlodipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	101.54	99.07-104.07
AUC ₀₋₇₂	101.97	99.70-104.30

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.

Los resultados del análisis estadístico de valsartan se muestran en la siguiente tabla (excluyendo sujetos 3 y 56 por considerarlos outliers según el método de Lund):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	92.49	86.15-99.31
AUC _{0-t}	96.14	90.17-102.5

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

3154/13

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd No. 02, MM Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore - 560 064, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd No. 07, Jasma Bhavan Road Millers Tank Bed Area Vasanthanagar Bangalore . 560 052, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, replicado para la referencia, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Amlodipino/Valsartan 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Actavis, Malta). Número de lote: F51961 (P02439). Tamaño del lote: 275.000. Caducidad: 12/2014. Contenido: Amlodipino: 101.7%. Valsartan: 99.7%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Exforge (Amlodipino/Valsartan 10 mg/160 mg) comprimidos recubiertos con película (Novartis, Alemania). Número de lote: B8146. Caducidad: 11/2016. Contenido: Amlodipino: 101.0%. Valsartan: 99.2%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 78 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 78 sujetos, 65 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo 72 sujetos puesto que habían completado al menos dos periodos (test y referencia).

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

21 días.

4.3.2.7. Semivida

Amlodipino: 30-50 h

Valsartan: 6 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de amlodipino y valsartan 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 de amlodipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	101.24	98.57-103.98
AUC ₀₋₇₂	100.83	98.71-103.0

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.

Los resultados del análisis estadístico de valsartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	103.46	97.46-109.84
AUC _{0-t}	101.98	96.69-107.57

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.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo valsartan y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran 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 y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Amlodipino/Valsartan Swanpond 10 mg/160 mg y 5 mg/160 mg EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.