



# Informe Público de Evaluación

## Bisoprolol Aurobindo 2,5 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>

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

BISOPROLOL, BISOPROLOL, BISOPROLOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/06/2016

### 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 Bisoprolol Aurobindo 2,5, 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Bisoprolol Aurobindo 2,5, 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Emconcor Cor 2.5, 5 y 10 mg comprimidos recubiertos que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Bisoprolol Aurobindo 2,5, 5 y 10 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 Bisoprolol Aurobindo 2,5, 5 y 10 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

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo BISOPROLOL, en forma de BISOPROLOL FUMARATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

BISOPROLOL, en forma de BISOPROLOL FUMARATO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método 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 para el fabricante propuesto de bisoprolol fumarato.

### 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película. Color blanco, redondos, biconvexos, comprimidos recubiertos con película grabados con  $\infty$  y ranurados por una cara y  $\infty$  por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

BISOPROLOL FUMARATO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
MACROGOL 400  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Blister Pa/Al/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 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 del agente de recubrimiento que se analiza de acuerdo a 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 Blister Pa/Al/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 - POLIAMIDA/ALU/PVC/ALU - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 25°C - CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato, en la misma sal que el medicamento de referencia Emconcor Cor. 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 las dosis de 1.25 y 10 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a las dosis de 2.5 y 5 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 son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

004/09  
180/08

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

004/09

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited (Formerly Trident Life Sciences Ltd.). AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur Hyderabad-500 049, India

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited (Formerly Trident Life Sciences Ltd.). AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur Hyderabad-500 049, 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, dos secuencias y dos periodos, de dosis única (2x1.25 mg) en ayunas, con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Bisoprolol Aurobindo 1.25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Aurobindo Pharma Ltd., India). Número de lote: BP1208003. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 11/2010. Contenido: 98.8%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cardicor 1.25 mg comprimidos recubiertos con película (Merck Pharmaceuticals). Número de lote: 5553501. Caducidad: 12/ 2010. Contenido: 97.5%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 41 años. Fueron tratados 28 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

8 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

10-12 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de bisoprolol 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
$C_{max}$	93.65	89.52-97.96
AUC <sub>0-t</sub>	93.63	90.74-96.62

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

180/08

##### 4.3.2.1. 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. 313, Bachupally Village, Quthbullapur 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Bisoprolol Aurobindo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Aurobindo Pharma Ltd., India). Número de lote: BG1008001. Tamaño del lote: 380.000. Caducidad: 06/2010. Contenido: 98.3%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cardicor 10 mg comprimidos recubiertos con película (Merck KGaA, Germany.). Número de lote: 3598123. Caducidad: 06/2010. Contenido: 98.1%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 34 años. Fueron tratados 28 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

12 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

10-12 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de bisoprolol 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
$C_{max}$	102.89	98.66-107.31
AUC <sub>0-t</sub>	100.23	97.38-103.15

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 bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados 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 bisoprolol, en forma de bisoprolol fumarato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los medicamentos Bisoprolol Aurobindo 2,5, 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película son bioequivalentes con el medicamento de referencia por lo que se recomienda su autorización.