

Informe Público de Evaluación

SACUBITRILO/VALSARTÁN CINFAMED 97 mg/103 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

SACUBITRILO/VALSARTÁN CINFAMED 97 mg/103 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

SACUBITRILO SODIO, VALSARTÁN DISODIO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

18/02/2026

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 Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (valsartan, en forma de valsartan disodio y sacubitrilo, en forma de sacubitrilo sodio) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Entresto 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 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 Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento SACUBITRILO/VALSARTÁN CINFAMED 97 mg/103 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 97 mg/103 mg de VALSARTÁN, en forma de VALSARTÁN DISODIO y SACUBITRILO, en forma de SACUBITRILO SODIO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 194 mg / 206 mg. El medicamento se acondiciona en blísteres de PVC/PCTFE(Aclar)/Aluminio, blísteres de OPA/Aluminio/PVC//Aluminio relleno con N₂ y blísteres de OPA (Aluminio/Coex//Aluminio con desecante.

2.1. Sustancia Activa Valsartán disodio

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

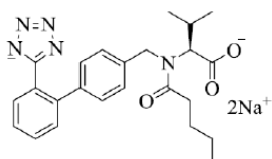
Nomenclatura

INN: VALSARTAN, en forma de VALSARTAN DISODIO

Número CAS: 391230-93-6

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 435,52 g/mol

Fórmula molecular: C₂₄H₂₇N₅Na₂O₃

Propiedades generales

Polvo blanquecino a amarillo amorfo, higroscópico y con tendencia a pasar a forma líquida. Es libremente soluble en etanol anhidro y agua, prácticamente insoluble en cloruro de metileno y con solubilidad pH dependiente.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno de baja densidad. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

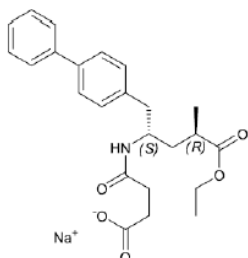
La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

INN: SACUBITRILO, en forma de SACUBITRILO SODIO

Número CAS: 149690-05-1

Fórmula estructural:



Masa molecular: 433,5 g/mol

Fórmula molecular: $C_{24}H_{28}NNaO_5$

Sólido blanco a amarillo muy higroscópico polimorfo. Es libremente soluble en agua, metanol, dimetilsulfóxido y dimetilformamida, soluble en diclorometano, escasamente soluble en tetrahidrofurfano y etanol y prácticamente insoluble en acetonitrilo, etilacetato, acetona, n-hexano y ciclohexano y con solubilidad pH dependiente.

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno de baja densidad. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 49 mg/51 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película, rosa claro, ovalados, biconvexos con los bordes biselados, con el logo H en una de las caras y sin ranura. Las dimensiones aproximadas son de 15 mm x 6 mm.

Composición cualitativa:

SACUBITRILLO SODIO

VALSARTÁN DISODIO

AGUA PURIFICADA

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

CROSPROVIDONA TIPO A

DIÓXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)

HIPROMELOSA 2910 (3 MPA)

MACROGOL 4000

ÓXIDO DE HIERRO NEGRO (E-172)

ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

TALCO

Envase: blísteres de PVC/PCTFE(Aclar)//Aluminio, blísteres de OPA/Aluminio/PVC//Aluminio relleno con N2 y blísteres de OPA (Aluminio/Coex//Aluminio con desecante).

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez:

- Blíster de PVC/PCTFE(Aclar)//Aluminio: 36 meses
- Blíster de OPA/Aluminio/PVC//Aluminio relleno con N₂: 12 meses
- Blíster de OPA(Aluminio/Coex//Aluminio con desecante: 12 meses

Condiciones de almacenamiento:

‘Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial como condición de almacenamiento. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.’

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la combinación sacubitrilo/valsartán son conocidas. Como tanto sacubitrilo como valsartán son sustancias activas ampliamente utilizadas y conocidas, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Sacubitrilo/Valsartán Cinfamed 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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 alta de 97 mg/103 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 97 mg/103 mg es extrapolable a las dosis de 24 mg/26 mg y 49 mg/51 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

085-22

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited Atharva, Opp Rajpath club, S. G. Highway, Bodakdev, Ahmedabad-380054, Gujarat, India

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited, 1-121/1, Sy. Nos. 66 (Part) & 67 (Part), Miyapur, Serilingampally, Hyderabad – 500049, Telangana, 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 replicado, cruzado, aleatorizado, de cuatro tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Sacubitrilo/Valsartan 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película (Elpen). Número de lote: SVS97/103P1FCT. Tamaño del lote: 100 000. Caducidad: 9/22. Contenido: 101.7% (sacubitrilo) y 101.2 % (valsartan).

4.3.1.4. Formulación de referencia

Entresto (sacubitrilo y valsartán) 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, comprados en Alemania). Número de lote: TEW94. Caducidad: 04/2023. Contenido: 101.9% (sacubitrilo) y 101.0 % (valsartan)

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 45 años.

Fueron tratados 56 sujetos (durante el periodo 1), 50 sujetos (durante el periodo 2), 48 sujetos (durante el periodo 3) y 49 sujetos (durante el periodo 4), 51 sujetos completaron el estudio 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

10 días (entre los cuatro periodos)

4.3.1.7. Semivida

1.4 horas (sacubitrilo) y valsartán (9.9h).

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de sacubitrilo y valsartán 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:

Sacubitrilo:

Parameters (Units) (N=51)	Lntransformed data								
	Geometric Least Square Mean		ISCV (%) for Reference	S_{wr} (N=47)	(I/R) Ratio (%) (N=51)	Observed 90% CI (N=51)	Acceptance Widen 90% CI (N=47)	Global ISCV (%)	Power (%)
	Test (T)	Reference (R)							
C_{max} (ng/mL)	1883.1955	1918.6757	36.7	0.356	98.15	90.51-106.44	76.31-131.04	35.0	100
AUC _{0-t} (ng/mL)	2102.7624	2156.7734	12.1	0.121	97.50	94.98-100.08	NA	11.0	100

Valsartán:

Parameters (Units) (N=51)	Lntransformed data							
	Geometric Least Square Mean		ISCV (%) for Reference	S _{wr} (N=47)	(T/R) Ratio (%) (N=51)	90% Confidence Interval (N=51)	Global ISCV (%)	Power (%)
	Test (T)	Reference (R)						
C _{max} (ng/mL)	4494.5983	4388.6371	28.6	0.280	102.41	96.20-109.03	26.7	100
AUC _{0-t} (ng/mL)	29113.8422	29042.2658	26.5	0.261	100.25	94.18-106.70	26.7	100

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 del principio activo valsartan, en forma de valsartan disodio y sacubitrilo, en forma de sacubitrilo sodio 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 calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Sacubitrilo/Valsartan Cinfamed 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.