



# Informe Público de Evaluación

## Amlodipino/Atorvastatina Normon 10 mg/10 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/Atorvastatina Normon 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

AMLODIPINO, ATORVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

13/03/2015

### 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/Atorvastatina Normon 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Amlodipino/Atorvastatina Normon 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica trihidrato y amlodipino, en forma de amlodipino besilato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Caduet 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento nacional

La seguridad y la eficacia de atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica trihidrato, 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/Atorvastatina Normon 5 mg/10 mg y 10 mg/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 Amlodipino/Atorvastatina Normon 5 mg/10 mg y 10 mg/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

Amlodipino/Atorvastatina NORMON 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO y AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO y AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO

- ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO

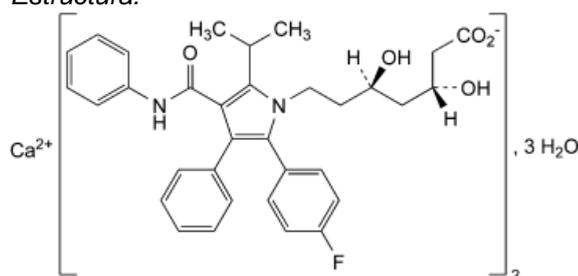
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Atorvastatina cálcica

Nombre químico: Calcium (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate trihydrate.

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$

Masa molecular: 1209

CAS No: [344423-98-9]

La sustancia activa, ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 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.

#### - Propiedades generales

ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en etanol y en agua.

#### - Fabricación

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

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se encuentran avaladas por el CEP.

### - Envase /cierre y- 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.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento se encuentran avaladas por el CEP.

- **AMLODIPINO BESILATO**

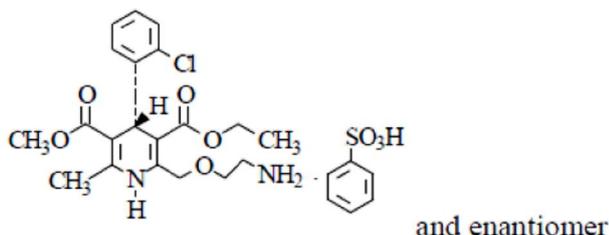
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

### - Nomenclatura

*INN:* Amlodipino besilato

*Nombre químico:* 3-Ethyl-5-methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5- dicarboxylate benzenesulfonate.

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S

*Masa molecular:* 567.1 g/mol

*CAS No:* [111470-99-6]

La sustancia activa, AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO 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.

### - Propiedades generales

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

### - Fabricación

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

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se encuentran avaladas por el CEP.

### - Envase /cierre y 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.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento se encuentran avaladas por el CEP.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos con película de color azul, redondos, biconvexos y marcados con %AA+ en una cara y con %10+ en la otra.

La composición cualitativa es:

AMLODIPINO BESILATO  
ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
AZUL FD&C 2, INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)  
CARBONATO DE CALCIO/ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
OPADRY II 85F18422 BLANCO  
POLISORBATO 80  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
CON PELÍCULA se acondicionan en Al/Al-Poliamida-PVC.

### - 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 excepto para el excipiente carbonato cálcico/almidón de maíz pregelatinizado, el agente de recubrimiento Opadry II blanco 85F18422 y el colorante laca indigotina.

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 excepto para el excipiente carbonato cálcico/almidón de maíz pregelatinizado, el agente de recubrimiento Opadry II blanco 85F18422 y el colorante laca indigotina. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

#### - 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 Al/Al-Poliamida-PVC. 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 - Al/Al-Poliamida-PVC - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 36 MESES

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 un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica trihidrato, y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, en la misma forma que el medicamento de referencia Caduet. 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/10 mg.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg/10 mg es extrapolable a la dosis de 5 mg/10 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y cuya composición cuantitativa es idéntica en todos los excipientes y en atorvastatina y solo se modifica la cantidad de amlodipino, que representa menos del 5% del peso del comprimido. Estas formulaciones 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

N-AMLATO-12-178. EudraCT: 2012-001846-16.

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. España.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22. Barcelona, España.

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, cuatro secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua para atorvastatina y 2x2 para amlodipino ya que se analizarán solamente el periodo 1 y 2. Para atorvastatina se realizará un diseño en dos estadios y si no se demuestra bioequivalencia en el primer estadio se incluirían al menos otros 12 sujetos para el segundo.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Amlodipino/Atorvastatina 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Normon S.A., España). Número de lote: GAL-512/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2013. Contenido: amlodipino: 98.1%. Atorvastatina: 101.0%

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Caduet 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Goedecke GmbH para Pfizer). Número de lote: 0856032S/EC1. Caducidad: 02/2015. Contenido: amlodipino: 102.4%. Atorvastatina: 100.8%

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 22 sujetos completaron el estudio y 23 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo (debido a que el sujeto 15 no completó los periodos 3 y 4 pero tenía valores con los dos tratamientos con lo que se incluyó en el análisis estadístico). Este sujeto se retiró tras el periodo II por efectos adversos (dolor abdominal) y el sujeto número 3 abandonó el estudio tras el periodo I por tener un episodio de estrés emocional y necesitar hospitalización.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días entre el primer y el segundo periodo y 7 entre el resto de los periodos.

#### 4.3.1.7. Semivida

Amlodipino: 30-50 h.

Atorvastatina: 14 h

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de amlodipino y atorvastatina 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%) para amlodipino y al 94,12% (IC 94,12%) para atorvastatina 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% para amlodipino/ IC 94,12% para atorvastatina 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
$C_{max}$	100.81	96.53-105.27
AUC <sub>0-72</sub>	98.97	94.30-103.88

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 atorvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	98.10	83.28-115.56
AUC <sub>0-t</sub>	106.97	100.76-113.55

Los intervalos de confianza al 94.12% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.

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

La eficacia y seguridad del principio activo atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica trihidrato, y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, 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 atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica trihidrato, y amlodipino, en forma de amlodipino besilato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Amlodipino/Atorvastatina Normon 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.