



# Informe Público de Evaluación

## Rosuvastatina Normon 40 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>

Rosuvastatina Normon 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

ROSUVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### 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 Rosuvastatina Normon 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rosuvastatina Normon 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Crestor 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rosuvastatina Normon 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película 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 Rosuvastatina Normon 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película 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

Rosuvastatina NORMON 40 mg Comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

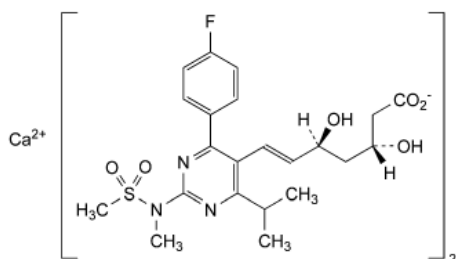
ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Rosuvastatina

Nombre químico: Calcium bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate].

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$

Masa molecular: 1001, 14

CAS No: [147098-20-2]

La sustancia activa, ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA, sí 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

ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA es un polvo blanco o blanquecino higroscópico, ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en etanol anhidro.

#### - Fabricación

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

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa derivan de la monografía de Ph. Eur. y el CEP.

### - Envase /cierre

ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA, se almacena en un material de envase avalado por la concesión del CEP.

### - 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:

Rosuvastatina Normon 40 mg comprimidos recubiertos con película de forma elíptica, biconvexos de color rosa y con marcado 40.

La composición cualitativa es:

ROSUVASTATINA CALCICA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL  
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
MACROGOL 6000  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blister de 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 el óxido de hierro amarillo que cumple con las recomendaciones de la FAO/WHO (JECFA), 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur , excepto el óxido de hierro amarillo que cumple con las recomendaciones de la FAO/WHO (JECFA).

Se presenta declaración de ausencia de riesgo de contaminación EEB en la formulación para los excipientes de origen animal.

#### - 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 blíster de 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 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 - Al/Al-Poliamida-PVC - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 30 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el mismo principio activo rosuvastatina en forma de rosuvastatina cálcica que el medicamento de referencia Crestor. 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 20 mg dado que la rosuvastatina tiene farmacocinética lineal y es una sustancia activa altamente soluble.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable al resto de las dosis, 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

N-ROS-14-204. EUDRA-CT: 2014-003899-22

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharmacology and Therapeutics Department School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid Clinical Pharmacology Service. Hospital Universitario La Paz. C/ Arzobispo Morcillo, s/n . 28029 Madrid.

Centro analítico: Anapharm Europe SLU. C/ Encuny, 22 2ª planta. 08038 Barcelona

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 170 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina 20 mg comprimidos recubiertos con película (Gobens, España). Número de lote: G315B/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 31/07/2015. Contenido: 101.2%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, España). Número de lote: 41402/EC1. Caducidad: 30/11/2016. Contenido: 98.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

19 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina 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 |
|---------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$           | 101.02           | 91.03-112.11           |
| AUC <sub>0-72</sub> | 102.01           | 94.58-110.03           |

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 rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, 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 rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rosuvastatina Gobens 5, 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.