



Informe Público de Evaluación

Atorvastatina Genicum 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Atorvastatina Genicum 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

ATORVASTATINA

Titular de la autorización de comercialización

GALENICUM HEALTH, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

29/05/2017

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 del medicamento genérico Atorvastatina Genicum 10, 20, 40 y 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Atorvastatina Genicum 10, 20, 40 y 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (atorvastatina, en forma de atorvastatina cálcica trihidrato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Cardyl 10, 20, 40 y 80, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de atorvastatina, en forma de atorvastatina cálcica trihidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Atorvastatina Genicum 10, 20, 40 y 80 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 Atorvastatina Genicum 10, 20, 40 y 80 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

Atorvastatina Genicum 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

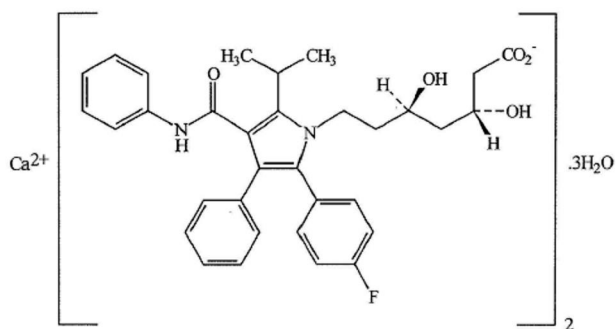
ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Atorvastatina Cálcica

Nombre químico: (3R,5R)-7-[3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato de calcio trihidrato.

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, 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

ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO es un polvo blanco a blanquecino, prácticamente insoluble en cloruro de metileno y agua. Atorvastatina cálcica trihidrato presenta dos centros quirales.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación forma parte de la documentación evaluada por el 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. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

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

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimido cilíndrico, biconvexo, ranurado por una cara y de color blanco.

La composición cualitativa es:

ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO
LACTOSA MONOHIDRATO
ESTEARATO DE MAGNESIO
LAURILSULFATO DE SODIO
CELULOSA MICROCRISTALINA (E 460)
SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA
BUTIL HIDROXIANISOL (E 320)
CROSPÓVIDONA
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO
SACAROSA
TRISTEARATO DE SORBITÁN
ESTEARATO DE MACROGOL 40
DIMETICONA
2-BROMO-2-NITROPROPAN-1,3-DIOL
HIPROMELOSA (E 464)
DIÓXIDO DE TITANIO (E 171)
MACROGOL 4000

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en AI/AI.

- 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 o cumplen con la Legislación Europea.

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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato y sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur o cumplen con la Legislación Europea.

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Lactosa monohidrato procede de leche para consumo humano.

- 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. 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 - 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: NA

Val. Rec.: NA

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 la misma forma de sal cálcica trihidrato que el medicamento de referencia Cardyl. 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 80 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80 mg es extrapolable a las dosis de 10, 20 y 40 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

CFA-077-3

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Institutia Medico- Sanitara Publica, "Clinical Hospital of the Ministry of Health", Chisinau / The Republic of Moldova. Chisinau, Puskin Str. 51, La Republica de Moldavia.

Centro analítico: Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor St., 0 50853- Bucarest, Rumanía

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 200 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Atorvastatina 80 mg comprimidos recubiertos con película (Cinfa, España). Número de lote: E022. Tamaño del lote: 163.000. Caducidad: 03/2013. Contenido: 98.12

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer). Número de lote: 110105I- S. Caducidad: 04/2014. Contenido: 101.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 64 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 64 sujetos, 60 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

15-16 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de atorvastatina y su metabolito 2-OH 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%) 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 atorvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.59	81.007-118.67
AUC _{0-t}	98.74	88.029-110.75

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 2-OH atorvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	90.34	77.198-105.72
AUC _{0-t}	9.82	88.63-105.76

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00%, pero no es así para C_{max} y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. Sin embargo, es suficiente con demostrar bioequivalencia con el fármaco padre (atorvastatina). No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo atorvastatina, en forma de atorvastatina cálcica trihidrato, 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 cálcica trihidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Atorvastatina Adair 10, 20, 40 y 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.