

# Informe Público de Evaluación

## ALCOTINA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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>

ALCOTINA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

ROSUVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/03/2018

### 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 Alcotina 10, 20, y 40 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Alcotina 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 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. Alcotina 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 Alcotina 10, 20, y 40 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

ALCOTINA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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

Hay 3 proveedores de sustancia activa en dos de ellos la calidad está avalada por CEP y en el otro la calidad está avalada por ASMF.

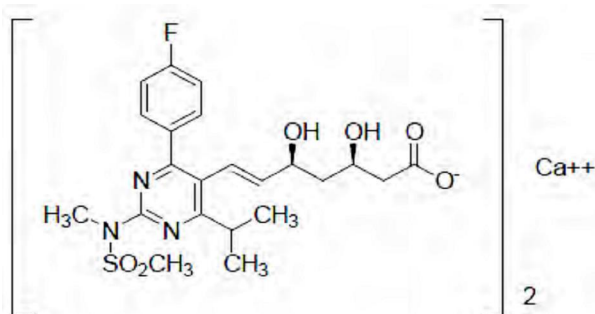
La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM para uno de ellos. Para el otro fabricante se presentan datos de estabilidad que avalan el periodo de recontrol propuesto.

#### - Nomenclatura

**INN:** Rosuvastatin Calcium

**Nombre químico:** Monocalcium bis (+) 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidin]-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenoate

**Estructura:**



**Fórmula molecular:** C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>Ca

**Masa molecular:** 1001.14

**CAS No:** 147098-20-2

La sustancia activa, ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA, presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA es un polvo de color blanco a color crema,, poco soluble en agua, soluble en metanol, poco soluble en etanol y muy soluble en acetonitrilo.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están

correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

#### - 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

ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:

ROSUVASTATINA CALCICA  
AMARILLO ANARANJADO S (E 110, CI=15985)  
AZUL FD&C 2, INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CITRATO CALCICO  
CROSPROVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
LACA ROJA FD&C 40  
LACTOSA ANHIDRA  
MACROGOL 3350  
MANITOL (E-421)  
POLI (ALCOHOL VINILICO)  
RECUBRIMIENTO  
TALCO  
TARTRACINA (E-102)

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en OPA/ALU/PVC/ALU.

### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa anhidra, Tartracina (E102) y Sunset Yellow (E110)

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur a excepción del citrato de calcio que cumple con la USP y los colorantes.

A excepción de la lactosa ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la lactosa se presenta declaración en la que se indica que es apta para el 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 blisters de OPA/ALU/PVC/ALU. 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 - OPA/ALU/PVC/ALU - 28

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/ALU/PVC/ALU - 30

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/ALU/PVC/ALU - 60

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo rosuvastatina con la misma sal 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 40 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a las dosis de 10 y 20 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 los perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

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

224-10 EudraCT No.: 2010-023787-40

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Sp. z o.o. Centrum Bada Klinicznych NZOZ Aleja Krakowska 110/114 Str. 02-256 Warsaw, Polonia.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Near Gujarat High Court S. G. Highway, Gota Ahmedabad - 380 061 Gujarat, 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 en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina 40 mg comprimidos recubiertos con película (Biopharm, Polonia). Número de lote: 010311. Tamaño del lote: 102.000. Caducidad: 03/2013. Contenido: 99.75%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Crestor 40 mg comprimidos recubiertos con película (Astra Zeneca, Polonia). Número de lote: GS689. Caducidad: 02/2013. Contenido: 96.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

20 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
$C_{max}$	100.6	90.11-112.28
$AUC_{0-t}$	97.4	91.34-103.93

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 por tanto este producto es bioequivalente con el 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. El medicamento Alcotina 20 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.