



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

ATORVASTATINA COMBIX PHARMA 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

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 COMBIX PHARMA 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Principio Activo

ATORVASTATINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/03/2025

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 Atorvastatina Combix Pharma 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007 y los medicamentos híbridos Atorvastatina Combix Pharma 30 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007.

Atorvastatina 10 mg, 20 mg, 40 y 80 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película que fue autorizado por procedimiento Reconocimiento Mutuo.

Atorvastatina 30 y 60 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y distinta cuantitativa en principio activo (atorvastatina cálcica) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película que fue autorizado por procedimiento Reconocimiento Mutuo.

La calidad, seguridad y la eficacia de atorvastatina, en forma de atorvastatina calcica 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 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40, 60 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como medicamentos genéricos/híbridos 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.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

Las indicaciones propuestas para Atorvastatina 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40, 60 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento ATORVASTATINA COMBIX PHARMA 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 60 mg de ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 80 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres PA/Al/PVC-Al y blísteres PVC/PVDC-Al.

2.1. Sustancia Activa

Hay dos proveedores de sustancia activa y en ambos casos la calidad esta avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

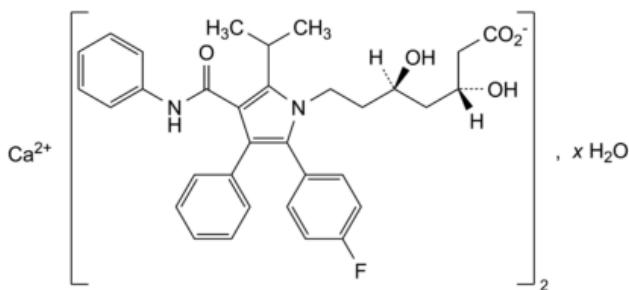
Nomenclatura

INN: ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA

Número CAS: [134523-03-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1155 (sustancia anhidra)g/mol

Fórmula molecular: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀,xH₂O

Propiedades generales

Polvo amorfo o cristalino de color blanco a amarillo prácticamente insoluble en agua, muy soluble en metanol y dimetilsulfoxido.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 60 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película, de blancos a blanquecinos, elípticos, biconvexos, marcados con un %60+ en una cara y planos por la otra. La longitud del comprimido es aproximadamente de 14.2 mm y el ancho es aproximadamente de 7.8 mm.

Composición cualitativa:

ATORVASTATINA CALCICA

CARBONATO DE CALCIO (E 170)

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

MALTOSA

SEPITRAP 80 (Compuesto por POLISORBATO 80 y ALUMINIOMETASILICATO DE MAGNESIO)

RECUBRIMIENTO

- HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)
- HIPROMELOSA 2910
- CITRATO DE TRIETILO
- DIOXIDO DE TITANIO (Cl=77891, E-171)
- POLISORBATO 80

Envase: Blísteres PA/AI/PVC-AI y blísteres PVC/PVDC-AI.

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.

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 Blísteres PA/AI/PVC-AI y blísteres PVC/PVDC-AI. 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: Blísteres PA/AI/PVC-AI 36 meses ; Blísteres PVC/PVDC-AI 30 meses

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la atorvastatina son conocidas. Como atorvastatina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha llevado a cabo estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

La visión general de la parte no clínica sobre la farmacología, la farmacocinética y la toxicología de atorvastatina ha sido redactada por Žarka Krnić, DVM, PhD y fechada en mayo de 2022. El informe hace referencia a publicaciones que comprenden el periodo 1990-2022.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Atorvastatina Combix Pharma 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 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 medicamentos genéricos/híbridos 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 en ayunas 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 al resto de dosis (10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 y 60 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

5283-21

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, 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 períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Atorvastatina (cálcica) 80 mg comprimido recubierto con película (Teva, España). Número de lote: W00154. Tamaño del lote: 937 500 comprimidos. Caducidad: 09/2023. Contenido: 100.2%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Lipitor 80 mg (atorvastatina cálcica) 80 mg comprimido recubierto con película. Número de lote: EW7851. Caducidad: 09/2023. Contenido: 102.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años.

Fueron tratados 48 sujetos en el periodo I, 46 en el periodo II, 47 en el periodo III y IV. 47 sujetos (excluyendo al sujeto 23) 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. Período de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

14 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de 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 se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter(s)	Geometric LSM Test	N	Geometric LSM RLD	N	(T/R) Ratio (%)	90 % C.I (%)		Intra-Subject Variability (CV %) (Pooled)
						Lower	Upper	
AUC _(0-t)	510.75 (ng.h/mL)	47	523.87 (ng.h/mL)	47	97.49	92.54	102.71	21.51
C _{max}	123.68 (ng/mL)	47	117.48 (ng/mL)	47	105.27	96.18	115.23	38.27

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.

Pharmacokinetic Parameter(s)	N	R			N	T		
		Arithmetic mean	Standard deviation	CV (%)		Arithmetic mean	Standard deviation	CV (%)
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	93	571.88	280.488	49.05	91	569.67	292.041	51.27
AUC _(0-inf) (ng.h/mL)	93	581.55	282.364	48.55	91	579.44	294.866	50.89
C _{max} (ng/mL)	93	133.58	82.153	61.50	92	147.88	107.649	72.80
Residual area	93	1.84	1.281	69.73	91	1.84	0.977	53.09
*T _{max} (h)	93	1.52 (0.50-8.00)			92	1.50 (0.50-5.00)		
T _{half} (h)	93	6.12	1.740	28.45	91	6.04	1.822	30.17
K _{el} (1/h)	93	0.12	0.032	25.94	91	0.12	0.036	28.67
AUC _(0-t) /AUC _(0-INF) ratio (%)	93	98.16	1.281	1.30	91	98.16	0.977	0.99

*: Median & range reported.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo atorvastatina, en forma de atorvastatina 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 calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos Atorvastatina 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40, 60 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Atorvastatina 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40, 60 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.