



“2025, Año de la Mujer Indígena”

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2025, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
AMLODIPINO, BESILATO DE. TABLETAS EQUIVALENTES A 10 mg DE AMLODIPINO		
1. GENERALIDADES		
1.1 OBJETIVO. Comparar la velocidad y cantidad absorbida de amlodipino en tabletas de 10 mg (producto de prueba), con respecto al producto de referencia, cuando se administra en dosis iguales en las mismas condiciones.		
1.2 FARMACOLOGÍA Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS. El amlodipino es un antagonista de los canales del calcio, perteneciente al grupo de las dihidropiridinas indicado como tratamiento de primera elección en la hipertensión arterial y puede usarse en monoterapia en la mayoría de los pacientes. El amlodipino se ha utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores de adrenoreceptores beta, bloqueadores alfa, o inhibidores de la enzima		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>convertidora de la angiotensina. El amlodipino es un bloqueador de los canales lentos de calcio; inhibe el flujo transmembranal de calcio en las células del músculo liso vascular y del músculo cardiaco. La acción de este medicamento es selectiva, es mucho mayor en el músculo liso vascular que en el músculo cardiaco y no afecta la concentración plasmática de calcio.</p>		
<p>1.3 FARMACOCINÉTICA. El amlodipino se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad oral es de $74 \pm 17\%$. La absorción de este fármaco no se ve afectada por los alimentos. El pKa de este compuesto es de 8.6, lo que hace que se encuentre no ionizado en un alto porcentaje a pH fisiológico y tenga una gran afinidad por las membranas celulares, este fenómeno aparentemente provee al amlodipino de características farmacocinéticas importantes como su inicio de acción gradual y su efecto prolongado durante 24 h. Después de su absorción, el amlodipino alcanza el torrente sanguíneo y se une a proteínas plasmáticas en un 93%. El volumen de distribución es de 16 ± 4 L/kg. Después de la administración oral de una dosis de 10 mg, la concentración máxima se alcanza en 5 a 8 h, la cual es de 8.1 ± 7.1 ng/mL. El tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima es similar en jóvenes y ancianos, pero en estos últimos el área bajo la curva tiende a ser mayor. El estado estacionario se alcanza tras la administración diaria del compuesto por siete a</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ocho días. El amlodipino se convierte en su mayor parte a metabolitos inactivos en el hígado. La eliminación de amlodipino es bifásica y se lleva a cabo esencialmente por vía renal, la excreción urinaria del compuesto inalterado es de 10 %. La vida media es de 39 ± 8 h y la depuración de 5.9 ± 1.5 mL min⁻¹ kg⁻¹. La vida media en sujetos mayores de 60 años de edad puede prolongarse hasta las 120 h. Este medicamento no es dializable.</p>		
<p>2. PRUEBAS IN VITRO</p>		
<p>2.1 VALORACIÓN. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba está dentro de los límites farmacopeicos y no difiere en más del 5 % del medicamento de referencia.</p>		
<p>2.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS. Los medicamentos de prueba y referencia cumplen con los criterios de la prueba de uniformidad de contenido, descritos en el método general de análisis de <i>Uniformidad de dosis MGA 0299</i> de la FEUM vigente, determinada al valorar el contenido individual de al menos 10 unidades de cada producto.</p>		
<p>2.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN Productos. Medicamento de referencia y medicamento de prueba: tabletas de amlodipino 10 mg. Número de unidades. 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, de los mismos lotes que se usarán en el estudio de bioequivalencia. Metodología. MGA 0291, Aparato 2 (paletas) a</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>75 rpm. Medio. 500 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Temperatura de medio. 37 ± 0.5 °C. Tiempos de muestreo. 10, 20, 30, 45 y 60 min.</p>		
<p>3. ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Medicamento de referencia. El indicado por la Secretaría de Salud. Medicamento de prueba. El medicamento de prueba cumple con lo indicado en la NOM-177-SSA1 y en la NOM-059-SSA1 vigentes. Diseño del estudio. Para el estudio de bioequivalencia de amlodipino se utiliza un diseño cruzado, dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos, de dosis única de 10 mg, con tres semanas de lavado como mínimo entre las administraciones y una asignación aleatoria de los tratamientos a los sujetos. El protocolo se elabora de acuerdo con lo indicado en el apéndice A normativo de la NOM-177-SSA1 vigente. Selección de sujetos. Se recomienda un mínimo de 24 sujetos, los cuales son voluntarios clínicamente sanos. Los sujetos no estarán bajo tratamiento médico en la semana previa al inicio del estudio, ni habrán ingerido alcohol por lo menos 48 h antes de la administración de amlodipino, ni durante el tiempo que dure el estudio. Criterios de inclusión. Sujetos de género masculino o femenino, los cuales son voluntarios, clínicamente sanos, entre 18 y 55 años y su estado</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de salud se determina con base en la NOM-177-SSA1 vigente. Para el caso de sujetos del género femenino, las pruebas de laboratorio deben demostrar que no hay embarazo y se evalúa el posible efecto del uso de anticonceptivos, tanto en la clínica como en el método analítico. Los sujetos voluntarios son informados de los posibles riesgos y beneficios de su participación en el estudio y manifiestan por escrito su aceptación, mediante la firma de la carta de consentimiento informado. En caso de incluir mujeres en el estudio, se les advierte de los riesgos potenciales del medicamento, ya que está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo.</p> <p>Criterios de exclusión. Sujetos con antecedentes de alteraciones significativas cardiovasculares, renales, hepáticas, metabólicas, gastrointestinales, neurológicas, endocrinas u otras anomalías sistémicas.</p> <p>Sujetos que requieran cualquier otro medicamento durante el estudio o que hayan sido hospitalizados durante las 8 semanas previas al mismo.</p> <p>Sujetos que han ingerido alcohol dentro de las 48 h previas al estudio o con historial reciente de abuso del mismo.</p> <p>Sujetos que con resultados positivos a la prueba de drogas o con historial reciente de abuso de las mismas.</p> <p>Sujetos que hayan donado sangre 30 días antes del estudio.</p> <p>Administración de los medicamentos. Después</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de un ayuno de por lo menos 10 h, administrar a los voluntarios una dosis del producto de prueba o del de referencia con 250 mL de agua. Los sujetos continuarán en ayuno hasta 3 h después de la administración.</p> <p>Tiempos de muestreo. Colectar muestras sanguíneas en volumen suficiente; predosis y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120 y 144 horas después de la administración del medicamento de prueba o del de referencia. En caso de utilizar un diseño truncado a 72 h, adicionar un tiempo de muestreo a las 60 h siguiendo el esquema de muestreo anterior. Mantener las muestras congeladas a una temperatura que garantice la estabilidad del fármaco hasta su análisis.</p> <p>Métodos analíticos. Para la cuantificación del amlodipino en las muestras plasmáticas se utiliza un método analítico específico y sensible para el fármaco inalterado, por ejemplo, cromatografía de líquidos acoplado a detector de masas tandem (LCMSMS), con un intervalo de trabajo de 0.1 a 20.0 ng/mL. El método deberá estar validado de acuerdo con los criterios indicados en la NOM-177-SSA1 vigente.</p> <p>Análisis estadístico de los datos plasmáticos. El análisis estadístico de los datos se realiza de acuerdo con los lineamientos indicados en la NOM-177-SSA1 vigente.</p> <p>Muestras de retención. Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan en cantidad</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
suficiente para realizar tres veces el estudio y durante dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad, lo que ocurra primero.		
3.1 INFORME DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA. El informe final de la prueba de bioequivalencia contiene la información indicada en la NOM-177-SSA1 vigente.		
3.2 REQUISITOS PARA LA EXENCIÓN DE LA PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA. Se podrán eximir del requisito de prueba de bioequivalencia a dosis inferiores cuando el perfil de disolución sea similar, es decir que el factor de similitud (f_2) se encuentre entre 50 y 100, se demuestre la bioequivalencia de la tableta a dosis mayores respecto al producto de referencia, exista proporcionalidad en la fórmula cualicuantitativa, los procesos de fabricación estén validados y la farmacocinética sea lineal.		
PRODUCTO		
Fármaco. Besilato de Amlodipino		
Forma farmacéutica. Tabletas		
Tipo de liberación. Inmediata.		
Concentraciones. 5 y 10 mg de Amlodipino		
ETAPA CLÍNICA		
Diseño experimental. Diseño cruzado, dos tratamientos, dos secuencias, dos períodos de dosis única, con al menos tres semanas de lavado entre las administraciones y una asignación aleatoria de los sujetos a la secuencia de tratamientos. El protocolo debe elaborarse de		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
acuerdo con lo indicado en el Apéndice A Normativo de la NOM-177-SSA1 vigente. Cualquier otro diseño deberá ser justificado científicamente.		
Concentración. 10 mg		
Vía de administración. Oral		
Población. Mujeres no embarazadas y hombres, sanos.		
Condiciones de administración. Ayuno.		
ETAPA ANALÍTICA		
Analito a cuantificar. Amlodipino.		
Fluido biológico. Plasma.		
Bioanálisis. Método cromatográfico acoplado a espectrómetro de masas-masas con la sensibilidad suficiente para caracterizar el perfil farmacocinético.		
ETAPA ESTADÍSTICA		
Parámetros farmacocinéticos. $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-t}		
Intervalos de confianza. 80.00-125.00% para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-t}		
Contexto. Amlodipino es un fármaco con una vida media de eliminación larga (>24 horas).		
ETAPA EXENCIÓN DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA		
La concentración de 5 mg de amlodipino tabletas puede exentarse del estudio de Bioequivalencia con la prueba de perfiles de disolución, en este caso el medicamento de referencia para el estudio de perfiles de disolución, corresponderá al medicamento de prueba que demostró ser bioequivalente en el estudio <i>in vivo</i> (10 mg) y contra el medicamento de prueba de 5 mg.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Las condiciones de la prueba para perfiles de disolución pueden aplicarse para fines de exención o modificaciones a las condiciones de registro y deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes o farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.</p>		
<p>PERFIL DE DISOLUCIÓN</p>		
<p>Metodología. MGA 0291, Aparato 2. A 75 rpm.</p>		
<p>Medio. 500 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.01 N, a 37 ± 0.5 °C.</p>		
<p>Tiempos de muestreo. 10, 15, 20, 30 y 45 min.</p>		
<p>Contexto. Los resultados de la bioequivalencia pueden ser extrapolables a otras concentraciones, cumpliendo los siguientes requisitos:</p>		
<p>I. Existe proporcionalidad en el contenido del fármaco y aditivo(s) en la fórmula cualicuantitativa con respecto al medicamento que fue declarado bioequivalente.</p>		
<p>II. El perfil de disolución es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la concentración a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado.</p>		
<p>III. El fármaco presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas.</p>		
<p>IV. Los procesos de fabricación estén validados.</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.