



Informe Público de Evaluación

Azibe 10 mg comprimidos 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⁾

Azibe 10 mg comprimidos EFG

Principio Activo

EZETIMIBA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

15/09/2016

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 del medicamento genérico Azibe 10 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Azibe 10 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ezetimiba) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Ezetrol 10 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ezetimiba se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Azibe 10 mg comprimidos EFG se solicita como medicamento genérico 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 Azibe 10 mg comprimidos 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

Azibe 10 mg COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo EZETIMIBA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

EZETIMIBA

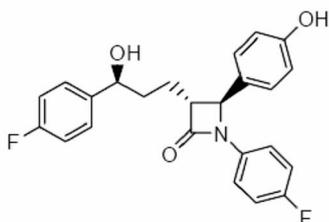
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Ezetimiba

Nombre químico: 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4- fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]- 4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

Masa molecular: 409.4

CAS No: 163222-33-1

La sustancia activa, EZETIMIBA, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

EZETIMIBA es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

EZETIMIBA 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 la 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: Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, lisos en ambas caras.

La composición cualitativa es:

EZETIMIBA
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO (DE PATATA)
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO DE SODIO
POVIDONA K 29/32

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blíster PVC/PCTFE/AL.

- 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.

- 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

Uso de excipientes especiales: No contiene.

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

La lactosa es de origen animal e incluyen declaraciones sobre cumplimiento con normativa para minimizar el riesgo de transmisión de EBE.

- 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 PVC/PCTFE/AL. 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 - PVC/PCTFE/AL - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Val. Abrir: N/A

Cond. Conservación: No Procede

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo ezetimiba en la misma forma que el medicamento de referencia Ezetrol. 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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 10 mg debido a que el primero no demostró ser bioequivalente para C_{max} por la recirculación enterohepática de ezetimiba. Se hace un resumen del primer estudio y se evalúa en profundidad el que sale bioequivalente.

4.2. Estudios Clínicos

UECHUP-EZT/14-3
UECHUP-EZT/14-6

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-EZT/14-3

4.2.1.1. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.1.2. 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}	88.71	78.11-100.75
AUC _{0-t}	96.13	88.72-104.15

El IC al 90% para AUC se encuentra dentro de los límites establecidos de 80-125%, pero no lo es en el caso de C_{max} , por tanto no es bioequivalente.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-EZT/14-6. EUDRA-CT: 2014-005512-42

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León 62, Madrid, España.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. C/Encyny 22, Barcelona, España.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.2.3. Formulación del test

Ezetimiba 10 mg comprimidos (Laboratorios Alter, España). Número de lote: EZE10-03. Tamaño del lote: 200.000. Caducidad: 01/2017. Contenido: 102.8%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Ezetrol 10 mg comprimidos (MSD, España). Número de lote: 333711. Caducidad: 03/2016. Contenido: 99.1%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales en el periodo I.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.2.6. Periodo de lavado

21 días.

4.2.2.7. Semivida

22 h.

4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba 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).

4.2.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.2.10. 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}	90.41	83.57-97.81
AUC _{0-t}	96.03	89.53-102.99

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.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ezetimiba 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.

4.4. 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 ezetimiba están suficientemente demostradas. El medicamento Azibe 10 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.