



# Informe Público de Evaluación

## Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/80 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Ezetimiba/simvastatina cinfa 10 mg/80 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

EZETIMIBA, SIMVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

02/01/2017

### 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 de los medicamentos genéricos Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (simvastatina y ezetimiba) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Inegy 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de simvastatina y 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. Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 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 Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos 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

Ezetimiba/simvastatina cinfa 10 mg/80 mg comprimidos EFG contiene como principio activo SIMVASTATINA y EZETIMIBA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa - EZETIMIBA

EZETIMIBA.

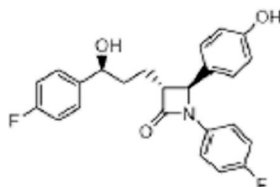
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - 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 posee diferentes formas polimórficas, existiendo en forma anhidra e hidrato. Ezitamiba es fácilmente soluble en etanol, metanol, acetonitrilo y acetona y prácticamente insoluble en agua.

#### - 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

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 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. Sustancia Activa - SIMVASTATINA

### SIMVASTATINA

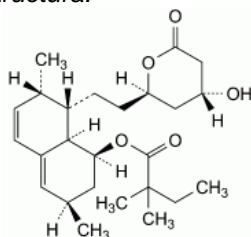
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

### - Nomenclatura

INN: *Simvastatina*

Nombre químico: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl] -3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8ahexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>  
Masa molecular: 418,6  
CAS No: 79902-63-9

La sustancia activa, SIMVASTATINA, 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

SIMVASTATINA es un polvo cristalino blanco o blanquecino, muy soluble en agua, prácticamente insoluble en cloruro de metileno, fácilmente soluble en etanol 96%.

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa derivan de la monografía de Ph. Eur. y el CEP.

### - Envase /cierre

SIMVASTATINA se almacena en un material de envase avalado por la concesión del CEP.

### - 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.

## 2.3. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos en forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, marcados con %10+ en una cara del comprimido y con %80+ en la otra cara.

La composición cualitativa es:

EZETIMIBA  
SIMVASTATINA  
BUTIL HIDROXIANISOL (E 320)  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CITRICO ACIDO, MONOHIDRATO  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
PROPIL GALATO (E 310)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters (OPA/Al/PVC-Al/Al), blisters Al/Al o botellas de polietileno de alta densidad y cierre resistente a niños.

### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Se presenta declaración de ausencia de riesgo de contaminación EEB en la formulación para los excipientes de origen animal.

#### - 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 (OPA/Al/PVC-Al/Al), blisters Al/Al o botellas de polietileno de alta densidad y cierre resistente a niños. 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 - Al/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - (OPA/Al/PVC-Al/Al) - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Botella - Polietileno de alta densidad y cierre resistente a niños - Comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo simvastatina y ezetimiba en la misma forma que el medicamento de referencia Inegy. 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 <sup>6</sup>Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con las dosis 10 mg/80 mg

### 4.2. Exención

Al haber desviaciones en la composición de las diferentes dosis y no ser proporcionales ni cumplir con la regla del 5% (ya que ésta también aplica a la dosis con la que se hace estudio de bioequivalencia), se ha realizado un bracketing presentando estudios de bioequivalencia con las dosis de los extremos (uno con la dosis más alta y otro con la dosis más baja) de esta forma, las diferencias en la composición de las dosis que se quieren bioeximir (10 mg/ 20 mg y 10 mg/40 mg), quedan cubiertas por los dos estudios realizados.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

2014-3508

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canadá M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canadá, L5R 0B7

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, cuatro secuencias y cuatro periodos, replicado de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Ezetimiba/Simvastatina 10 mg/80 mg comprimidos (Teva, Israel). Número de lote: K-48725. Tamaño del lote: 136.000. Caducidad: 06/2014. Contenido: Ezetimiba: 102.3%. Simvastatina: 100.3%

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Inegy 10 mg/80 mg comprimidos (MSD, Alemania). Número de lote: A001309. Caducidad: 04/2015. Contenido: Ezetimiba: 101.8%. Simvastatina: 100.3%

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 80 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 80 sujetos, 80 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

- Simvastatina: 2 h.
- Ezetimiba: 22 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba y simvastatina 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 ezetimiba libre se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.76	90.08-99.69
AUC <sub>0-72</sub>	100.09	96.94-103.35

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 simvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.18	94.01-104.65
AUC <sub>0-t</sub>	101.95	97.09-107.06

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.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

2015-3756

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canadá M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canadá, L5R 0B7

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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Ezetimiba/Simvastatina 10 mg/10 mg comprimidos (Teva, Israel). Número de lote: K-49648. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 300.000. Contenido: Ezetimiba: 103.3%. Simvastatina: 100.9 %.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Inegy 10 mg/10 mg comprimidos (MSD, Alemania). Número de lote: A001308. Caducidad: 04/2015. Contenido: Ezetimiba: 101.9%. Simvastatina: 101.0 %.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 54 sujetos, 53 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó por motivos personales en el periodo I.

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

##### 4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

##### 4.3.2.7. Semivida

- Simvastatina: 2 h.
- Ezetimiba: 22 h.

##### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba y simvastatina 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).



#### 4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.2.10. 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 de ezetimiba libre se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.49	92.53-104.84
AUC <sub>0-72</sub>	102.0	98.17-105.98

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 simvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	105.92	98.36-114.06
AUC <sub>0-72</sub>	102.43	95.01-110.43

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 simvastatina y ezetimiba están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 simvastatina y ezetimiba están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ezetimiba/Simvastatina Cinfa 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.