



# Informe Público de Evaluación

## EZETIMIBA/SIMVASTATINA SPI 10 MG/20 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 SPI 10 MG/20 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

EZETIMIBA, SIMVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

24/04/2017

### 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 SPI 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ezetimiba/simvastatina SPI 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (simvastatina y ezetimiba) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Inegy, que fue autorizado 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 SPI 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos EFG 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 Ezetimiba/simvastatina SPI 10 mg/20 mg y 10 mg/40 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 SPI 10 MG/20 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo SIMVASTATINA y EZETIMIBA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

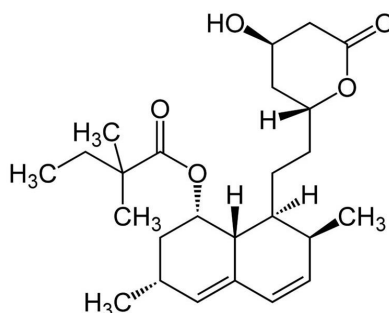
### 2.1. Sustancia Activa

SIMVASTATINA, con Hidroxianisol butilado 0,01%  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

**INN:** Simvastatina  
**Nombre químico:** 2,2-Dimetilbutanoato de (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Hidroxi-6-oxotetrahydro-2H-piran-2-il]etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-ilo

**Estructura:**



**Fórmula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>  
**Masa molecular:** 418,57  
**CAS No:** [79902-63-9]

La sustancia activa, SIMVASTATINA presenta monografía en Ph.Eur.  
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión del CEP.

#### - Propiedades generales

SIMVASTATINA es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por CEP.

#### - 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

SIMVASTATINA se almacena en un material de envase adecuado.

### - Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Sustancia Activa

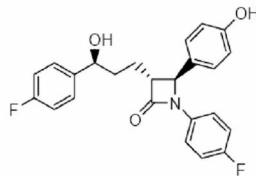
### EZETIMIBA

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

### - Nomenclatura

**INN:** Ezetimiba  
**Nombre químico:** 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4- fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]- 4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona

### Estructura:



**Fórmula molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>  
**Masa molecular:** 409.4  
**CAS No:** 163222-33-1

La sustancia activa, EZETIMIBA, no presenta monografía en Ph.Eur.  
Se aporta compromiso de consistencia en los lotes producidos y de informar al solicitante y a las autoridades sanitarias de cualquier cambio que afecte a la calidad de la sustancia activa.

### - Propiedades generales

EZETIMIBA es un polvo cristalino blanco higroscópico, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol, metanol, acetonitrilo y acetona.

### - 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 tener contacto con alimentos.

### - 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 redondos, biconvexos, de color blanco a color hueso, moteados y grabados con 12+ en una cara

La composición cualitativa es:

EZETIMIBA  
SIMVASTATINA  
ASCORBICO ACIDO (E 300)  
BUTIL HIDROXIANISOL (E 320)  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO  
COLORANTE AMARILLO (E-102)  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)  
PROPIL GALATO (E 310)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en OPA/Al/PVC/Al y PVC/Aclar-Aluminio.

### - 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. o internas y 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 compromiso de validar con lotes industriales 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. o internas.

El fabricante de lactosa ha certificado que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

#### - 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 OPA/AI/PVC/AI y PVC/Aclar-Aluminio. 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 - OPA/AI/PVC/AI - 28 COMPRIMIDOS**

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

**Blister - PVC/Aclar-Aluminio - 28 COMPRIMIDOS**

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos, 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 *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/ 10 mg y 10 mg/80 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en estudio con las dosis de 10 mg/10 mg y 10 mg/80 mg comprimidos EFG es extrapolable a las dosis de 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg. Al no ser exactamente proporcionales ya que la diferencia en principio activo ezetimiba (se mantiene fija en todas las dosis mientras que simvastatina y el resto de los excipientes (excepto lactosa) van variando proporcionalmente) se contrarresta con el excipiente lactosa y al no cumplir tampoco con la regla del 5% en el caso de extrapolar desde la dosis mayor, se ha realizado un bracketing presentando estudios de bioequivalencia con las dosis de los extremos (uno con la más alta y otro estudio de bioequivalencia con la dosis más baja) de esta forma, las diferencias en la composición de las dosis que se quieren bioequivaler (10 mg/ 20 mg y 10 mg/ 40 mg), quedan cubiertas por los dos estudios realizados.

#### 4.3. Estudios Clínicos

2455/11: Estudio de dosis única (10 mg/ 10 mg) replicado para la referencia en ayunas en voluntarios sanos.

2456/11: Estudio de dosis única (10 mg/ 80 mg) replicado para la referencia en ayunas en voluntarios sanos.

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

2455/11

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore 560 064, India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore 560 064, 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, tres secuencias y tres periodos, replicado para la referencia de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Ezetimiba/simvastatina 10 mg/10 mg comprimidos EFG (Actavis Pharma Ltd, India). Número de lote: B00167B. Tamaño del lote: 280.000 comprimidos. Caducidad: 01/2013. Contenido: Ezetimiba 99.1% y simvastatina 98.7%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Inegy 10 mg/10 mg comprimidos (MSD-SP Ltd., UK). Número de lote: Y000786. Caducidad: 11/2012. Contenido: Ezetimiba 101.0% y simvastatina 97.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 84 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 84 sujetos, 72 sujetos completaron los tres periodos del estudio y 78 completaron al menos dos periodos, uno con el test y otro con la referencia por lo que 78 sujetos 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

16 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Ezetimiba libre y total: 22 horas.  
Simvastatina: 5-6 horas.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba libre (no conjugada), ezetimiba total (no conjugada y conjugada) 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 la ezetimiba libre se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	100.32	94.11-106.95
$AUC_{0-t}$	99.95	95.82-104.26

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 la ezetimiba total se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	93.25	88.67-98.06
$AUC_{0-t}$	100.63	97.63-103.82

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 la simvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.61	91.67-106.07
$AUC_{0-t}$	90.43	84.25-97.07

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

2456/11

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore 560 064, India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore 560 064, 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Ezetimiba/simvastatina 10 mg/80 mg comprimidos EFG (Actavis Pharma Ltd, India). Número de lote: B00165A. Tamaño del lote: 140.000 comprimidos. Caducidad: 10/2012. Contenido: Ezetimiba 103.1% y simvastatina 102.0%.



#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Inegy 10 mg/80 mg comprimidos (MSD-SP Ltd., UK). Número de lote: Y000742. Caducidad: 01/2013. Contenido: Ezetimiba 100.5% y simvastatina 97.3%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 84 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 43 años. Fueron tratados 84 sujetos, 63 sujetos completaron los tres periodos del estudio y 70 completaron al menos dos periodos, uno con el test y otro con la referencia por lo que 70 sujetos 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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

16 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

Ezetimiba libre y total: 22 horas.  
Simvastatina: 5-6 horas.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba libre (no conjugada), ezetimiba total (no conjugada y conjugada) 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 la ezetimiba libre se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	91.48	84.75-98.73
AUC <sub>0-t</sub>	98.51	95.22-101.91

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 la ezetimiba total se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	90.89	86.03-96.02
$AUC_{0-t}$	95.65	92.40-99.02

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 la simvastatina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	104.73	95.08-115.37
$AUC_{0-t}$	102.71	95.58-110.36

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 de los principios activos 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 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 eficacia y seguridad de los principios activos simvastatina y ezetimiba, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ezetimiba/simvastatina SPI 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.