



# Informe Público de Evaluación

## EZETIMIBA/SIMVASTATINA PHARMA COMBIX 10 MG/40 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 PHARMA COMBIX 10 MG/40 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

EZETIMIBA, SIMVASTATINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

22/02/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Ezetimiba/Simvastatina Pharma Combix 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ezetimiba/Simvastatina Pharma Combix 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 Pharma Combix 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 Pharma Combix 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

### 2.1. Sustancia Activa

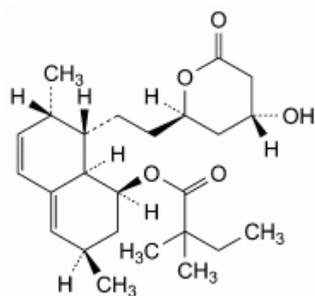
#### SIMVASTATINA

La calidad de la sustancia activa EZETIMIBA se encuentra avalada por un CEP en vigor.

#### - 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 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 casi blanco, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno y fácilmente soluble en etanol al 96 %.

#### - Fabricación

Queda avalado por el CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Queda avalado por el CEP.

#### - Envase /cierre

Queda avalado por el CEP.

#### - 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.

#### EZETIMIBA

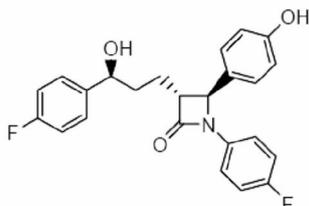
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - 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<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.

#### - Propiedades generales

EZETIMIBA es un polvo cristalino blanco, higroscópico, prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, metanol, acetonitrilo y acetona e insoluble en disolventes polares como hexano.

#### - 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 con 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 no recubiertos, de blancos a blanquecinos, en forma de cápsula y grabados en una cara con «12» (dosis 10/20 mg) o «14» (dosis 10/40 mg)

La composición cualitativa es:

EZETIMIBA  
SIMVASTATINA  
AGUA PURIFICADA  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
ASCORBICO ACIDO (E 300)  
BUTIL HIDROXIANISOL (E 320)  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO  
CROSCARMELOSA SODICA  
CROSPROVIDONA  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL  
ETANOL AL 96 POR CIENTO  
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP  
LACTOSA ANHIDRA  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE DCL 11)  
LAURILSULFATO DE SODIO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blister de PVC/Aclar-Aluminio o en blister de OPA/Al/PVC-Aluminio.

### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de las sustancias activas que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son de uso habitual para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de las sustancias activas, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

Los comprimidos no son ranurados.

### - 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. Se definen con claridad los tamaños de lote industriales.

El dossier incluye datos de validación con lotes industriales y compromiso de completar la validación con el resto de tamaños de lote 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

No se utilizan excipientes especiales.

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

El único excipiente de origen animal es la Lactosa y para él se presenta declaración de cumplimiento con la Directriz de la Comisión relativa al riesgo de contaminación EEB.

#### - 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:

Se proponen dos materiales de envase: blister de PVC/Aclar-Aluminio y blister de OPA/Aluminio/PVC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/Aclar-AI - 28 TABLETS

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/AI/PVC-Alu - 28 TABLETS

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 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 un estudio de bioequivalencia con la dosis 10 mg/40 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg/40 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg/20 mg, ya que se trata de comprimidos 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

089-14

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited, 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020 Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd.Plot No. 38, Near Silver Oak Club,Near Gujarat High Court,S.G. Highway, Gota,Ahmedabad - 380 061 Gujarat, 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 periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Ezetimiba/Simvastatina 10 mg/40 mg comprimidos (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMR135. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 04/2017. Contenido: Ezetimiba: 102.8%. Simvastatina: 98.8%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Inegy 10 mg/40 mg comprimidos (MSD, Italia). Número de lote: B000630. Caducidad: 02/2016. Contenido: Ezetimiba: 98.6%. Simvastatina: 95.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 72 sujetos, 70 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado en el periodo I por efectos adversos y otro antes de la dosificación del periodo II por una violación del protocolo.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

11 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 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
$C_{max}$	103.55	96.17-111.551
AUC <sub>0-t</sub>	100.07	94.25-106.26

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 ezetimiba total (glucurónido y sin conjugar) se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.55	91.5-103.99
AUC <sub>0-t</sub>	101.16	96.46-106.1

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
$C_{max}$	89.52-108.34	98.48
$AUC_{0-t}$	86.02-98.89	92.23

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 ácida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	107.02	97.82-117.09
$AUC_{0-t}$	103.93	96.90-111.46

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 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 eficacia y seguridad del principio activo simvastatina y ezetimiba, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ezetimiba/Simvastatina Pharma Combix 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.