

# Informe Público de Evaluación

## ATORVASTATINA/EZETIMIBA CINFA 40 MG/10 MG CAPSULAS DURAS

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>

ATORVASTATINA/EZETIMIBA CINFA 40 MG/10 MG CAPSULAS DURAS

### Principio Activo

ATORVASTATINA, ATORVASTATINA, EZETIMIBA, EZETIMIBA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/06/202

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

## 1. Introducción

Se solicitan por procedimiento descentralizado la autorización y registro de los medicamentos Atorvastatina/Ezetimia Cinfa 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/10 mg cápsulas duras, en base al artículo 8.3 (mixto) la directiva 2001/83/EC con el objetivo de cubrir la indicación de sustitución en pacientes adultos que padecen hipercolesterolemia (mediante la administración conjunta de los dos compuestos recibirán la misma dosis diaria del producto combinado).

Atorvastatina/Ezetimia Cinfa 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/10 mg cápsulas duras tienen:

- La misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (atorvastatina, en forma de atorvastatina cálcica trihidrato y ezetimiba en forma de base).
- La misma forma farmacéutica (en este caso la referencia son comprimidos recubiertos con película y el test son cápsulas) dado que ambos son formas de liberación inmediata administrada por vía oral que los productos de referencia Lipitor y Ezetrol, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y la eficacia de la atorvastatina y de la ezetimiba, en forma de ezetimiba y atorvastatina cálcica trihidrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Atorvastatina/Ezetimia Cinfa 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/10 mg cápsulas duras se

solicitan como combinación a dosis fijas 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 frente a los mono-componentes por separado.

Las indicaciones Atorvastatina/Ezetimia Cinfa 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/10 mg cápsulas duras son las mismas que las autorizadas para los medicamentos de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento ATORVASTATINA/EZETIMIBA CINFA 40 mg/10 mg CAPSULAS DURAS, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 40 mg de ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA como sustancia activa y 10 mg de EZETIMIBA. La dosis máxima diaria es 10 mg para Ezetimiba y 80 mg para Atorvastatina.

El medicamento se acondiciona en Blísteres de OPA/AI/PVC/AI.

### 2.1. Sustancia Activa

#### **ATORVASTATINA CALCICA**

El expediente incluye la información completa sobre la sustancia activa.

##### **Información general**

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

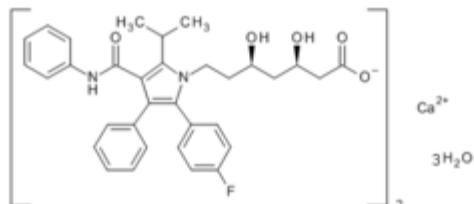
##### **Nomenclatura**

INN: ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA

Número CAS: [134523-03-8]

##### **Estructura**

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1209.4 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>66</sub>H<sub>68</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.3H<sub>2</sub>O

##### **Propiedades generales**

Polvo blanco o blanquecino muy poco soluble en agua y etanol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno. Presenta polimorfismo y no es higroscópico.

##### **Fabricación, controles en proceso y caracterización**

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis

son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

### Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

### Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

### EZETIMIBA

Hay dos proveedores de sustancia activa y en ambos casos la calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

### Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

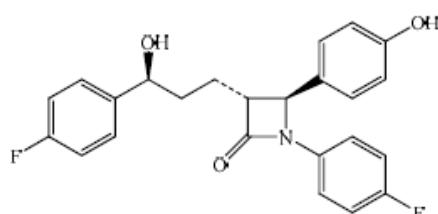
### Nomenclatura

INN: EZETIMIBA

Número CAS: [163222-33-1]

### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 409.42 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

### Propiedades generales

Polvo blanco a blanquecino cristalino muy soluble en metanol y acetona y prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

### Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden

influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

### Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

### Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

## 2.2. MEDICAMENTO

### Descripción

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA

Dosis: 40 mg/10 mg

Aspecto: Cápsula de gelatina dura con autocierre no marcado, tamaño 0, con tapa de color marrón oscuro y cuerpo de color amarillo, rellena con pellets y un comprimido. La longitud de la cápsula es aproximadamente 21.7 mm.

### Composición cualitativa:

ATORVASTATINA CALCICA

EZETIMIBA

AZUCAR , ESFERAS DE

- ALMIDON DE MAIZ

- SACAROSA

CARBONATO DE CALCIO (E 170)

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

HIDROXIPROPILCELULOSA

HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)

MANITOL (E-421)

POLISORBATO 80

POVIDONA K 25

TALCO

CUERPO DE LA CAPSULA

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- GELATINA

- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

#### TAPA DE LA CAPSULA

- OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
- OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- GELATINA
- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

**Envase:** Blísteres de OPA/AI/PVC/AI.

#### Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

#### Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye el esquema de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

#### Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

La gelatina es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

#### Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

#### Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en Blísteres de OPA/AI/PVC/AI. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

#### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

**Período de validez:** 3 años.

**Condiciones de almacenamiento:** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## 3. Datos no Clínicos

### 3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de atorvastatina y ezetimiba son conocidas. Como atorvastatina y ezetimiba son sustancias activas ampliamente utilizadas y conocidas, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada y una evaluación del riesgo medioambiental.

### 3.2. Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Dado que Atorvastatina/ezetimiba Cinfa 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/10 mg cápsulas duras es un producto que tendería a sustituir a medicamentos disponibles en el mercado, no provocaría un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

Por tratarse de una combinación a dosis fija con indicación de terapia de sustitución, se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia frente a los mono-componentes por separado. No son necesarios estudios clínicos adicionales. Se aportan datos clínicos bibliográficos publicados en literatura científica para sustentar la eficacia/seguridad, tanto de los monocomponentes por separado, como de su uso en combinación.

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\*\*) y la guía específica de ezetimiba (EMA/CHMP/802491/2018), el solicitante ha realizado un estudio pivotal de bioequivalencia con la dosis 40 mg/10 mg.

Además, se realizó un estudio de interacción entre Sortis 40 mg y Ezetrol 10 mg no observándose interacción (dosis múltiples).

### 4.2. Exención

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

Estudio ESP-P8-026 (MC-0230): dosis de 10 mg/40 mg, ayunas.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

**Estudio ESP-P8-026 (MC-0230): dosis de 10 mg/40 mg, ayunas.**

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1

Centro analítico: Algorithme Pharma. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3

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

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Atorvastatina/Ezetimiba 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Egis Pharmaceutical, Hungría). Número de lote: 9300A0717. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 01/2018. Contenido: ezetimiba: 98.8%, atorvastatina: 98.8%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

###### **Ezetimiba:**

Ezetrol 10 mg comprimidos (Schering-Plough Labo N.V, Hungría). Número de lote: N009074. Caducidad: 09/2019. Contenido: 98.6%.

###### **Atorvastatina:**

Sortis 40 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Hungría). Número de lote: S61583. Caducidad: 09/2019. Contenido: 98.5%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 48 sujetos, pero 46 sujetos completaron el estudio. En el análisis farmacocinético y estadístico se emplearon los resultados obtenidos de los 48 sujetos.

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

Ezetimiba: 22 horas

Atorvastatina: 14 horas.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de **ezetimiba y atorvastatina** en plasma se ha empleado LC-ESI/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 se muestran en la siguiente tabla:

##### Ezetimiba total

| PARAMETER           | INTRA-SUBJECT C.V. (%) | GEOMETRIC LSMEANS <sup>a</sup>            |  | RATIO (%) | 90% CONFIDENCE LIMITS (%) |        |
|---------------------|------------------------|---|--|-----------|---------------------------|--------|
|                     |                        | TREATMENT-1 (Test)<br>(n=94) <sup>b</sup> | TREATMENT-2 (Reference-1 and Reference-2)<br>(n=93) <sup>c</sup> |           | LOWER                     | UPPER  |
| $C_{max}$           | 20.6                   | 69.3                                      | 68.8   | 100.66    | 95.81                     | 105.77 |
| AUC <sub>0-72</sub> | 12.5                   | 674.6                                     | 707.8  | 95.31     | 92.44                     | 98.27  |

### Ezetimiba Libre

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean Ratio Test/Ref (%) | Confidence Intervals (%) | CV% <sup>1</sup> |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| AUC <sub>(0-72)</sub>     | 97.48                             | 93.39 – 101.75           | 17.7             |
| C <sub>max</sub>          | 107.94                            | 100.38 – 116.07          | 30.6             |

<sup>1</sup>Estimated from the Residual Mean Squares

### Atorvastatina

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean Ratio Test/Ref (%) | Confidence Intervals (%) | CV% <sup>1</sup> |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| AUC <sub>(0-T)</sub>      | 102.22                            | 98.69 – 105.88           | 14.6             |
| C <sub>max</sub>          | 107.19                            | 96.88 – 118.61           | 43.7             |

<sup>1</sup>Estimated from the Residual Mean Squares

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en tmax.

### Ezetimiba total

| Pharmacokinetic parameter             | Arithmetic Means ( $\pm$ SD) |                      |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------|
|                                       | Treatment-1                  | Treatment-2          |
| AUC <sub>(0-72)</sub> (ng·h/mL)       | 726.2 ( $\pm$ 281.5)         | 762.2 ( $\pm$ 293.5) |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)              | 74.8 ( $\pm$ 28.0)           | 74.5 ( $\pm$ 29.6)   |
| T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hours) | 1.00 (0.50, 8.00)            | 0.75 (0.25, 5.00)    |

<sup>1</sup>Median (Min, Max)



## Atorvastatina

| Pharmacokinetic parameter                        | Arithmetic Means ( $\pm$ SD) |                        |
|--|------------------------------|------------------------|
|  | Treatment-1                  | Treatment-2            |
| AUC <sub>(0-T)</sub> (ng·h/mL)                   | 88.927 ( $\pm$ 41.835)       | 87.706 ( $\pm$ 42.980) |
| AUC <sub>(0-<math>\infty</math>)</sub> (ng·h/mL) | 96.803 ( $\pm$ 41.763)       | 95.490 ( $\pm$ 42.837) |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                         | 22.425 ( $\pm$ 10.565)       | 20.990 ( $\pm$ 10.500) |
| T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hours)            | 1.00 (0.50, 5.00)            | 0.67 (0.50, 12.00)     |

<sup>1</sup> Median (Min, Max)

### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Atorvastatina/Ezetimiba Cinfa 10mg/10mg, 20mg/10mg, 40mg/10 mg cápsulas duras es una combinación de dosis fija de atorvastatina y ezetimiba. Atorvastatina/Ezetimiba Cinfa está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con atorvastatina y ezetimiba tomados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación.

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 a la administración monocomponentes por separado.

La eficacia y seguridad de los principios activos, atorvastatina y ezetimiba, están bien establecidas y documentadas para los medicamentos de referencia de los monocoponentes.

No se ha realizado ningún estudio clínico nuevo relacionado con la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de ellos, excepto el/los estudio/s de bioequivalencia descrito anteriormente. La evaluación de la eficacia y seguridad clínica de la combinación se basó en los datos bibliográficos presentados, relevantes para cada sustancia activa, así como para la combinación.

La evidencia aportada mediante datos clínicos publicados en la literatura científica se considera suficiente ya que sustenta, adecuadamente, el fundamento de la combinación desde un punto de vista farmacológico y clínico, así como su eficacia y seguridad en la indicación solicitada.

Además, dado que la indicación solicitada es como terapia de sustitución, la bioequivalencia demostrada muestra que no cabe esperar ninguna diferencia de seguridad y/o eficacia al pasar del tratamiento concomitante de los monoproductos por separado a la combinación a dosis fijas.

Esto estaría en línea con los requerimientos establecidos, en la guía europea, 'Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017)',

#### **4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado**

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información de los monocomponentes.

### **5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización**

La calidad, seguridad y la eficacia de los principios activos atorvastatina, en forma de atorvastatina cálcica y ezetimiba en combinación a dosis fijas como terapia de sustitución han sido suficientemente demostradas para la indicación solicitada.

Los medicamentos Atorvastatina/Ezetimiba Cinfa 10 mg/10mg, 20mg/10mg y 10mg/40 mg cápsulas duras han demostrado ser bioequivalentes a la administración simultánea de los monocomponentes atorvastatina y ezetimiba por separado. El balance beneficio/riesgo es positivo y, por tanto, se recomienda su autorización.