

Informe Público de Evaluación

EZETIMIBA/ATORVASTATINA NORMOGEN 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

EZETIMIBA/ATORVASTATINA NORMOGEN 10 MG/40 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO, EZETIMIBA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

19/08/2025

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/Atorvastatina Normogen 10 mg/ 20 mg y 10 mg/ 40 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 10 mg/ 20 mg y 10 mg/ 40 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (atorvastatina cálcica trihidrato y ezetimiba) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Atozet comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de atorvastatina 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/Atorvastatina Normogen 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/Atorvastatina Normogen 10 mg/ 20 mg y 10 mg/ 40 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

El medicamento EZETIMIBA/ATORVASTATINA NORMOGEN 10 MG/40 MG COMPRIMIDOS EFG, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 10 mg/40 mg de ATORVASTATINA y EZETIMIBA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 10 mg/80 mg/día.

El medicamento se acondiciona en BLÍSTER DE ALUMINIO/POLIAMIDA-ALUMINIO-PVC.

2.1. Sustancia Activa

EZETIMIBA

Hay un proveedor de sustancia activa y la calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

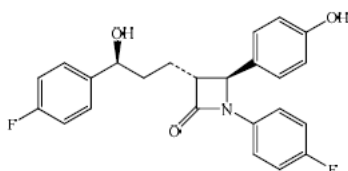
Nomenclatura

INN: EZETIMIBA

Número CAS: [163222-33-1]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 409.42 g/mol

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

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.

ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO

Hay dos proveedores de sustancia activa, La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

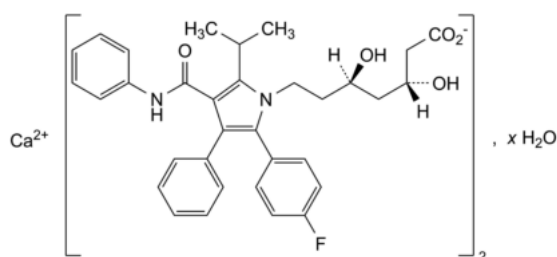
Nomenclatura

INN: ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO

Número CAS: 134523-03-8

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1155 g/mol (anhidra)

Fórmula molecular: $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot xH_2O$

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

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El uno de los proveedores el período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

Para el otro proveedor 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: COMPRIMIDO

Dosis: 10 mg/40 mg

Aspecto: Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 10 mg/40 mg comprimidos EFG se presenta en forma de comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos, grabados con “1040” en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 16,7 mm x 6,4 mm \pm 10%.

Composición cualitativa:

Atorvastatina

Ezetimiba

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Povidona

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio

Carbonato de calcio

Polisorbato 80

Hidroxipropilcelulosa

Celulosa microcristalina

Envase: BLÍSTER DE ALUMINIO/POLIAMIDA-ALUMINIO-PVC.

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 suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

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 BLÍSTER DE ALUMINIO/POLIAMIDA-ALUMINIO-PVC. 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: 2 años.

Condiciones de almacenamiento: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para proteger de la luz y de la humedad.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la combinación de ezetimiba y atorvastatina son conocidas. Como la ezetimiba y la atorvastatina 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.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 10 mg/40 mg comprimidos EFG es un producto genérico, no provocará 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 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 de 10 mg/ 40 mg en ayunas.

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 una bicapa con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa para atorvastatina y la misma ezetimiba, 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

N-EZEATO-23-283

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de La Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. Spain

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. C/ Encuny 22. Barcelona, Spain

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, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Normogen 10 mg/ 40 mg comprimidos (Laboratorios Normon, S.A., España). Número de lote: G223/C/EC1. Tamaño del lote: 450,000 comprimidos. Caducidad: Nov 2023. Contenido: 99.8% (ezetimiba) y 100.4% (atorvastatina)

4.3.1.4. Formulación de referencia

Atozet 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película (Merck Sharp&Dohme, España). Número de lote: X004255/EC1. Caducidad: September 2024. Contenido: 97.6% (ezetimiba) y 102.0% (atorvastatina)

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 55 años.

Fueron tratados 33 sujetos en los 4 periodos, excepto el sujeto 1 (no llevó a cabo el periodo 3 debido a un acontecimiento adverso), el sujeto 4 (no llevó a cabo el periodo 3 y 4 debido a un acontecimiento adverso) y el sujeto 22 (no llevó a cabo el periodo 4 debido un test positivo en drogas)

No obstante, 36 sujetos recibieron un producto test y un producto referencia 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

14 h para atorvastatina y 22h para ezetimiba

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de atorvastatina, ezetimiba + ezetimiba glucurónido en plasma se ha empleado UPLC-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

Página 6 de 7

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 (N=36)

<i>Ezetimiba/atorvastatina Normogen versus Atozet®</i>			
<i>Parameter</i>	<i>Ratio (Test/Reference)</i>	<i>Classical confidence interval (90%) (Test/Reference)</i>	
Ln (C_{max})	90.37	84.89	96.20
Ln (AUC _{0-72h})	102.15	98.70	105.71

Atorvastatina (N=36)

<i>Ezetimiba/atorvastatina Normogen versus Atozet®</i>			
<i>Parameter</i>	<i>Ratio (Test/Reference)</i>	<i>Classical confidence interval (90%) (Test/Reference)</i>	
Ln (C_{max})	93.31	84.73	102.75
Ln (AUC _{0-t})	101.16	96.53	106.01

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 atorvastatina cálcica trihidrato 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 calidad, eficacia y seguridad de los principios activos atorvastatina cálcica trihidrato y ezetimiba, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 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.