

Informe Público de Evaluación

EZETIMIBA/ATORVASTATINA KERN PHARMA 10 MG/10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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 KERN PHARMA 10 MG/10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO, EZETIMIBA

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

28/10/2025

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 Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película EFG, en base al artículo 10.1 la directiva 2001/83/EC. Ezetimiba/Atorvastatina Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (ezetimiba y atorvastatina, en forma de ezetimiba y atorvastatina cálcica trihidrato) y misma forma farmacéutica que el producto de referencia Azotet/Orvatez, que fue autorizado por procedimiento descentralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de ezetimiba y atorvastatina, 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. Ezetimiba/Atorvastatina Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película 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 de Ezetimiba/Atorvastatina Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas 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 KERN PHARMA 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 10 mg de ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO y 10 mg de EZETIMIBA como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 10 mg de Ezetimiba y 80 mg de Atorvastatina. El medicamento se acondiciona en blísteres de OPA/Al/PVC//Al.

2.1. Sustancia Activa

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.

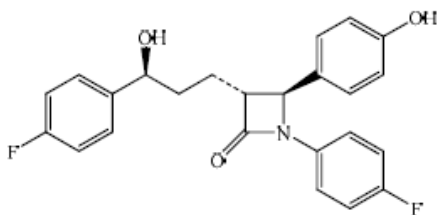
Nomenclatura

INN: EZETIMIBA

Número CAS: [163222-33-1]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 409.42 g/mol

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

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

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

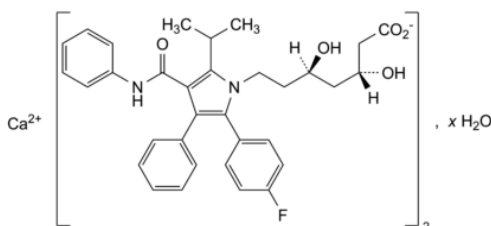
Nomenclatura

INN: ATORVASTATINA, en forma de ATORVASTATINA CALCICA

Número CAS: [134523-03-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1155 (sustancia anhidra) g/mol

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

Propiedades generales

Polvo amorfo o cristalino de color blanco a amarillento prácticamente insoluble en agua, muy soluble en metanol y dimetilsulfoxido.

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

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 10 mg/10 mg

Aspecto: Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película (con un diámetro aproximado de 8,1 mm).

Composición cualitativa:

ATORVASTATINA CALCICA

EZETIMIBA

CARBONATO DE CALCIO (E 170)

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

LAURILSULFATO DE SODIO

MANITOL (E-421)

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

POLISORBATO 80

POVIDONA K 30

OPADRY BLANCO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- LACTOSA MONOHIDRATO
- MACROGOL 4000

Envase: blísteres de OPA/Al/PVC//Al.

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.

La lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan datos certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes 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/Al/PVC//Al. 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 condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de ezetimiba y atorvastatina son conocidas. Como ezetimiba y 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 Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película 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**) y la guía específica de ezetimiba (EMA/CHMP/802491/2018), el solicitante ha realizado un estudio pivotal de bioequivalencia con la dosis 10 mg/80 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg/80 mg es extrapolable a las dosis de 10 mg/10mg, 10 mg/20 mg y 10 mg/40 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

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio pivotal 20-VIN-0123: dosis de 10 mg/80 mg, ayunas.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi Ahmedabad – 380 015, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., Rev. Sur. No. 12/1, Insignia, Corporate House, Nr. Grand Bhagwati Hotel, Sindhu Bhavan Road, S. G. Highway, Bodakdev, Ahmedabad, 380054, 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/Atorvastatina 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película (ELPEN Pharmaceutical, Grecia). Número de lote: ATREZE80/10P1. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 10/20. Contenido: ezetimiba: 96.70%, atorvastatina: 100.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Atozet 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película (MSD sharp & Dohme GmbH, Germany, Alemania). Número de lote: S034177. Caducidad: 01/21. Contenido: ezetimiba: 101.3%, atorvastatina: 101.7%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 80 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 80 sujetos pero 72 sujetos completaron el estudio. En el análisis farmacocinético y estadístico se emplearon los resultados obtenidos de los 72 sujetos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

15 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 group, sequence, group*sequence, period (group), subject (sequence*group) y formulation. 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

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC ² (0-72)	93.65	89.49% - 98.00%	16.43
C _{max}	85.53	81.26% - 90.02%	18.56

Atorvastatina

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC ² (0-t)	99.92	94.71% - 105.42%	19.43
C _{max}	100.64	91.54% - 110.63%	35.04

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 y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en t_{max}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos ezetimiba y atorvastatina, en forma de ezetimiba y atorvastatina cálcica trihidrato están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado 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 calidad, eficacia y seguridad de los principios activos ezetimiba y atorvastatina, en forma de ezetimiba y atorvastatina cálcica trihidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ezetimiba/Atorvastatina Kern Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.