

Informe Público de Evaluación

ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO INTAS 5 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

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⁾

ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO INTAS 5 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Principio Activo

FENOFIBRATO, ROSUVASTATINA CALCICA

Titular de la autorización de comercialización

INTAS THIRD PARTY SALES 2005 S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/12/2025

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 Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película, como una nueva asociación de principios activos autorizados, de acuerdo con el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/EC. Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película es una nueva combinación a dosis fijas que contiene rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica) y fenofibrato. Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato) y la misma forma farmacéutica que los monocomponentes por separado Crestor comprimidos recubiertos con película (rosuvastatina) y Secalip (fenofibrato) comprimidos recubiertos con película por procedimiento nacional.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como combinación a dosis fijas, en terapia de sustitución, de los principios activos rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato).

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

De acuerdo con la guía europea del CHMP, 'Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017)', la compañía presenta estudios de bioequivalencia en el que se compara la administración de la combinación a dosis fijas frente a la administración simultánea de los monocomponentes por separado.

La calidad, seguridad y eficacia de rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato, en forma de fenofibrato micronizado, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con los monocomponentes de referencia y con la experiencia de uso de estos, tras su comercialización. Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como combinación a dosis fijas en terapia de sustitución 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 la administración de los monocomponentes por separado.

Para sustentar la justificación clínica de la combinación, así como la eficacia y seguridad, tanto de los monocomponentes por separado, como de su uso en combinación, se aporta una revisión bibliográfica de la literatura científica, junto con datos de co-prescripción de los monocomponentes en la práctica clínica.

Las indicaciones propuestas para Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas de los monocomponentes:

Terapia de sustitución como tratamiento complementario a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con riesgo cardiovascular alto con dislipidemia combinada que estén siendo controlados adecuadamente con rosuvastatina y fenofibrato, administrados como una combinación libre de ambos monocomponentes a dosis terapéuticas equivalentes.

En la Ficha Técnica del producto se proporciona una descripción completa de las indicaciones y la posología.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO INTAS 5 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 5 mg de ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA y 160 mg de FENOFIBRATO, en forma de FENOFIBRATO MICRONIZADO como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 20 mg de Rosuvastatina y 160 mg de Fenofibrato.

El medicamento se acondiciona en Blíster de aluminio-aluminio

2.1. Sustancia Activa

ROSUVASTATINA CALCICA

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

Nomenclatura

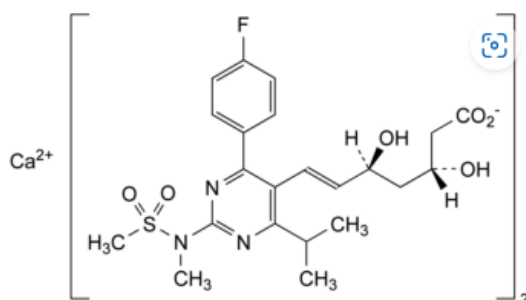
INN: ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA

Número CAS: [147098-20-2]

Página 2 de 14

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1001 g/mol

Fórmula molecular: $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino, higroscópico poco soluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en etanol anhidro.

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.

FENOFIBRATO

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

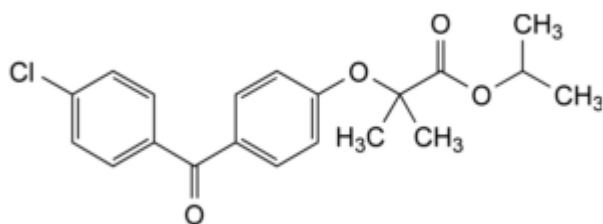
Nomenclatura

INN: FENOFIBRATO

Número CAS: [49562-28-9]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 360.8 g/mol

Fórmula molecular: $C_{20}H_{21}ClO_4$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino cristalino, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno y poco soluble en etanol.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 5/160 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película de aproximadamente 21,1 mm x 10, 2 mm, de color marrón oscuro y forma ovalada, biconvexos, con la marca «KF1» grabada en una cara y la otra lisa.

Composición cualitativa:

FENOFIBRATO MICRONIZADO

ROSUVASTATINA CALCICA

LACTOSA MONOHIDRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101

CELULOSA MICROCRISTALINA PH112

CELULOSA MICROCRISTALINA PH113

CROSCARMELOSA SODICA

Página 4 de 14

CROSPROVIDONA
ESTEARATO DE MAGNESIO
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO
LACTOSA ANHIDRA
LAURILSULFATO DE SODIO
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
OXIDO DE MAGNESIO LIGERO
POVIDONA K 30
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
OPADRY MARRON

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP
- LACTOSA MONOHIDRATO
- OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
- OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
- TRIACETINA

Envase: Blister de aluminio/aluminio.

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 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 espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/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 Blíster de aluminio-aluminio. 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 crítico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de rosuvastatina y fenofibrato son conocidas. Como rosuvastatina y fenofibrato 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

La aprobación del producto no modificará la cantidad total de rosuvastatina y fenofibrato liberada en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesario realizar estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

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 de FDC “Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, 23 March 2017 EMA/CHMP/158268/2017”, el solicitante ha realizado un estudio con la dosis más alta frente a los monocomponentes con comida.

Además, se presentan otros dos estudios de bioequivalencia adicionales (en condiciones de ayuno y en sujetos que siguen una dieta baja en grasas y baja en calorías) basándose en las recomendaciones dadas durante las asesorías científicas de BfArM (2016) y AEMPS (2019, 2021).

- 0709-19: Estudio de dosis única (20 mg/160 mg) con comida altamente calórica en voluntarios sanos.

- 0836-19: Estudio de dosis única (20 mg/160 mg) en ayunas en voluntarios sanos.
- 0034-21: Estudio de dosis única (20 mg/160 mg) con comida ligera en voluntarios sanos.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg/160 mg se solicita como extrapolable a las dosis de 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg.

Se trata de una formulación bicapa, donde cada capa se evalúa de manera independiente. Específicamente, para el fenofibrato, la composición de la capa se mantiene constante. En cuanto a la rosuvastatina, dado que las dosis no son proporcionales, se ajusta la cantidad del excipiente lactosa anhidra para compensar la variación en el principio activo y mantener el peso total del comprimido constante. Esta variación en la rosuvastatina cumple con la regla del 5%, ya que su cantidad representa menos del 5% del peso total del comprimido en todas las dosis.

Además, están fabricados 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

- **0709-19 (estudio con comida)**

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Limited. Shiv Ganga 2, Opposite D-Mart, Panchot Circle, Mehsana –384002, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Limited. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, 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 con comida altamente calórica y 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Intas Pharmaceuticals Ltd., India.). Número de lote: P2002355. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/03/2022. Contenido: rosuvastatina: 100.1%. Fenofibrato: 101.3%

4.3.2. Tamaño del lote **Código del Estudio de Bioequivalencia**

- **0709-19 (estudio con comida)**

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Limited. Shiv Ganga 2, Opposite D-Mart, Panchot Circle, Mehsana –384002, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Limited. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida altamente calórica y 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Intas Pharmaceuticals Ltd., India.). Número de lote: P2002355. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/03//2022. Contenido: rosuvastatina: 100.1%. Fenofibrato: 101.3%

4.3.2.4. Formulación de referencia

1. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, Alemania). Número de lote: X1140A. Caducidad: 05/2022. Contenido: 99.4%.
2. Secalip Supra 160 mg comprimidos recubiertos con película (Farmer The Eagle, Francia. Obtenido del mercado de España: Lacer, S.A, Barcelona, Spain). Número de lote: 54154J4. Caducidad: 06/2021. Contenido: 97.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 45 sujetos, 45 voluntarios completaron el estudio y 45 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 1004 abandonó el estudio por voluntad propia en el periodo II. El sujeto nº 1009 fue retirado por incumplimiento del protocolo (dio positivo en Cannabis en el test de orina) en el periodo II y el sujeto nº 1020 fue retirado del estudio por motivos médicos (nasofaringitis).

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

18 días.

4.3.2.7. Semivida

20 h. Rosuvastatina

19 h. Fenofibrato

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ácido fenofíbrico 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 **rosuvastatina** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV%1
$AUC_{(0-t)}$	96.5	91.44 - 101.77	15.2
C_{max}	93.8	87.64 - 100.48	19.5

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 T_{max} .

Los resultados del análisis estadístico del **ácido fenofíbrico** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV%1
$AUC_{(0-t)}$	99.2	95.88 - 102.64	9.6
C_{max}	98.0	94.42 - 101.69	10.5

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 T_{max} .

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **0836-19 (estudio en ayunas)**

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Limited. Shiv Ganga 2, Opposite D-Mart, Panchot Circle, Mehsana –384002, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Limited. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas y 240 mL de agua.

4.3.3.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Intas Pharmaceuticals Ltd., India.). Número de lote: P2002355. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/03/2022. Contenido: rosuvastatina: 100.1%. Fenofibrato: 101.3%

4.3.3.4. Formulación de referencia

3. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, Alemania). Número de lote: X1140A. Caducidad: 05/2022. Contenido: 99.4%.
4. Secalip Supra 160 mg comprimidos recubiertos con película (Lacer, S.A, Barcelona, Spain). Número de lote: 54154J4. Caducidad: 06/2021. Contenido: 97.0%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 44 voluntarios completaron el estudio y 44 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los sujetos nº 1001 y 1005 abandonaron el estudio por voluntad propia en el periodo II. El sujeto nº 1014 fue retirado del estudio por incumplimiento del protocolo en el periodo II (dar positivo en test de alcoholemia) y el sujeto nº 1038 fue retirado por efectos adversos en el periodo I (dolor en el pecho).

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.3.7. Semivida

20 h. Rosuvastatina

19 h. Fenofibrato

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ácido fenofíbrico 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.3.10. 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 **rosuvastatina** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	89.3	84.34 - 94.58	16.1
C _{max}	90.0	84.06 - 96.45	19.3

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 T_{max}.

Los resultados del análisis estadístico del **ácido fenofíbrico** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	81.4	77.01 - 85.98	15.4
C _{max}	75.4	69.85 - 81.39	21.6

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos y, por tanto, no demuestran bioequivalencia.

No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

En conclusión, el producto test no es bioequivalente al producto de referencia en condiciones de ayuno.

4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **0034-21 (estudio con comida poco calórica)**

4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Limited. Shiv Ganga 2, Opposite D-Mart, Panchot Circle, Mehsana –384002, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Limited. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, 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.

4.3.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida ligera y 240 mL de agua.

4.3.4.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Intas Pharmaceuticals Ltd., India.). Número de lote: P2002355. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/03//2022. Contenido: rosuvastatina: 100.1%. Fenofibrato: 101.3%

4.3.4.4. Formulación de referencia

5. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, Alemania). Número de lote: X1140A. Caducidad: 05/2022. Contenido: 99.4%.
6. Secalip Supra 160 mg comprimidos recubiertos con película (Lacer, S.A, Barcelona, Spain). Número de lote: 54154J4. Caducidad: 06/2021. Contenido: 97.0%.

4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 46 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 44 voluntarios completaron el estudio y 44 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 1011 fue retirado del estudio por incumplimiento del protocolo en el periodo II (dio positivo en el test de alcoholemia) y el sujeto nº 1019 abandonó el estudio por voluntad propia en el periodo II.

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

4.3.4.6. Periodo de lavado

10 días.

4.3.4.7. Semivida

20 h Rosuvastatina.

19 h Fenofibrato

4.3.4.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ácido fenofíbrico 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).

4.3.4.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.4.10. 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 **rosuvastatina** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	95.9	92.02 - 100.02	11.7
C _{max}	92.0	86.24 - 98.14	18.2

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 T_{max}.

Los resultados del análisis estadístico del **ácido fenofíbrico** se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	93.1	88.92 - 97.43	12.8
C _{max}	93.7	88.80 - 98.96	15.2

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 T_{max}.

Conclusión final de bioequivalencia:

A pesar de la falta de bioequivalencia observada para el fenofibrato micronizado en el estudio de BE 0836-19 en ayunas, los estudios BE 0709-19 (dieta alta en grasas) y BE 0034-21 (dieta baja en grasas) que reflejan las condiciones de administración del medicamento, demostraron bioequivalencia.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Rosuvastatina/fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película son una combinación de dosis fija de rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica) y fenofibrato. Rosuvastatina/fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película están indicados como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato 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 demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia de los monocomponentes.

La eficacia y seguridad de los principios activos rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato, en forma de fenofibrato micronizado están bien establecidas y documentadas para los medicamentos de referencia de los monocomponentes.

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 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. Los datos de co-prescripción aportados reflejan el uso concomitante de los monocomponentes en la práctica clínica.

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 del producto de los monocomponentes.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del principio activo rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato, en forma de fenofibrato micronizado, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rosuvastatina/fenofibrato Intas 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con los monocomponentes por separado administrados simultáneamente con comida.

El balance beneficio/riesgo es positivo y por tanto, se recomienda su autorización.