

Informe Público de Evaluación

ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO TECNIMEDE 20 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

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 TECNIMEDE 20 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Principio Activo

FENOFIBRATO, ROSUVASTATINA

Titular de la autorización de comercialización

TECNIMEDE ESPAÑA INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/01/2026

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/Ezetimiba Tecnimed 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 10b de la Directiva 2001/83/EC como una solicitud a dosis fija. Rosuvastatina/Ezetimiba Tecnimed 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 (fenofibrato y rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica) y la misma forma farmacéutica que los monocomponentes por separado Crestor (rosuvastatina) y Lipidel-Ter (fenofibrato) por procedimiento nacional y centralizado, respectivamente.

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

De acuerdo con la guía europea del CHMP, 'Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017)', la compañía presenta estudio/s 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, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con los medicamentos de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rosuvastatina/fenofibrato Tecnimed 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película se solicita como combinación a dosis fijas como terapia de sustitución y, por tanto,

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

no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su bioequivalencia 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.

La indicación propuesta para Rosuvastatina/fenofibrato Tecnimed 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película está en línea con las indicaciones autorizadas de los monocomponentes:

- Como terapia de sustitución como tratamiento adyuvante a otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, la dieta y el ejercicio) en pacientes con alto riesgo cardiovascular y dislipidemia mixta que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, tomados como combinación libre de los dos monocomponentes a dosis terapéuticamente 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 TECNIMEDE 20 MG/160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 20 mg de ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA y 160 mg de FENOFIBRATO, como sustancias activas. La dosis máxima diaria es de 40 mg de Rosuvastatina y 160 mg de Fenofibrato

El medicamento se acondiciona en Blíster de OPA-ALu.

2.1. SUSTANCIA ACTIVA

ROSUVASTATINA (en forma de ROSUVASTATINA CALCICA)

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

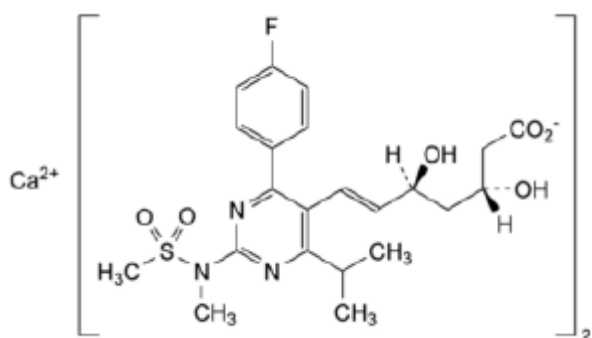
Nomenclatura

INN: ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA

Número CAS: 147098-20-2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1001 g/mol

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

Propiedades generales

Polvo higroscópico blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua, soluble en cloruro de metileno, 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

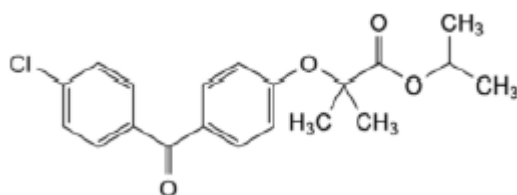
INN: FENOFIBRATO

Número CAS: 49562-28-9

Estructura

Fórmula estructural:

Página 3 de 16



Masa molecular: 360.80 g/mol
Fórmula molecular: C₂₀H₂₁ClO₄

Propiedades generales

Polvo blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en etanol (96%).

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: 20 mg/160 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos de color blanco, circular, y convexo, con un diámetro de 11 mm

Composición cualitativa:

FENOFIBRATO

ROSUVASTATINA CALCICA

CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA

CROSPVIDONA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

LACTOSA MONOHIDRATO

LAURILSULFATO DE SODIO

POVIDONA K 30

OPADRY BLANCO:

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

LECITINA DE SOJA

POLI (ALCOHOL VINILICO)

POVIDONA K 30
TALCO
XANTANO, GOMA DE

Envase: Blíster de OPA-ALu.

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.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o 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 OPA-ALu. 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 protegerlo de la luz.

3. Datos no Clínicos

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la combinación rosuvastatina/fenofibrato son conocidas. Como estos principios activos son ampliamente utilizados conjuntamente como administración individual, el solicitante no ha proporcionado más estudios. Por tanto, toda la información proporcionada en la visión general de la parte preclínica procede de fuentes de dominio público, como publicaciones y artículos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

El solicitante ha presentado una evaluación del riesgo medioambiental bibliográfica tanto para rosuvastatina como para fenofibrato con los datos disponibles en el dominio público, concluyéndose que ambas sustancias activas no poseen un riesgo para el medio ambiente.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de una combinación a dosis fijas con indicación de terapia de sustitución, se demuestra la bioequivalencia de la combinación frente a la administración de los monocomponentes 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. Además, como soporte, se aportan datos de co-prescripción de los monocomponentes en la práctica clínica.

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 alta frente a los monocomponentes con comida.

Además, se presentan otros dos estudios de bioequivalencia adicionales, uno pivotal y otro piloto con comida baja en calorías.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg/160 mg es extrapolable a las dosis de 5 mg/160 mg y 10 mg/160 mg, ya que se trata de comprimidos recubierto 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

Study 200304 (CRO: C1B02856): Estudio pivotal de dosis única (20 mg/160 mg) con comida baja en calorías.

Study 200303 (CRO: C1B02510): Estudio piloto de dosis única (20 mg/160 mg) con comida baja en calorías en voluntarios sanos.

Study 200301 (CRO: C1B02509): Estudio pivotal de dosis única (20 mg/160 mg) con comida altamente calórica.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Study 200304 (CRO: C1B02856)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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 baja en calorías y con 240 mL de agua. (*ver comentarios calorías comida*).

4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Atlantic Pharma, Portugal.). Número de lote: TH0904. Tamaño del lote: 300.000 comprimidos. Caducidad: 08/2023. Contenido: rosuvastatina: 100.4%. Fenofibrato: 100.1%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, GmbH, Germany). Número de lote: RX664. Caducidad: 08/2024. Contenido: 98%.

Lipidil-Ter 160 mg comprimidos recubiertos con película (Recipharm Fontaine, France or Delpharm. Obtenido del mercado de España: Mylan Healthcare, GmbH). Número de lote: 85017J4. Caducidad: 11/2023. Contenido: 97.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 72 sujetos, 70 voluntarios completaron el estudio y 70 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

19 h. Rosuvastatina
20 . Fenofibrato

4.3.1.8. 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).

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

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
Rosuvastatin			
AUCt (ng/mL)*(hr)	104.34%	(100.19%;108.67%)	14.488
Cmax (ng/mL)	101.37%	(96.90%;106.05%)	16.106

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.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference product
AUC _t (ng/m)* (hr)	129.505 ($\pm$ 62.543)	123.447 ($\pm$ 55.442)
AUC _i (ng/m)* (hr)	141.276 ($\pm$ 64.448)	134.413 ($\pm$ 58.617)
C _{max} (ng/mL)	16.974 ($\pm$ 8.395)	16.778 ($\pm$ 7.865)
AUC _{Extrap_obs}	8.849 ($\pm$ 3.422)	8.422 ($\pm$ 3.390)
Kel 1/(hr)	0.087 ($\pm$ 0.032)	0.098 ($\pm$ 0.035)
tHalf(hr)	9.217 ($\pm$ 3.908)	8.359 ($\pm$ 4.217)
T _{max} ¹ (hr)	4.333 (1.000 - 4.700)	4.333 (1.000 - 4.717)

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

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
Fenofibric acid			
AUC _t (μg/mL)* (hr)	102.10%	(98.36%;105.99%)	13.302
C _{max} (μg/mL)	106.49%	(100.50%;112.83%)	20.741

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference product
AUC _t (ng/m)* (hr)	77.808 ($\pm$ 28.334)	75.791 ($\pm$ 25.870)
AUC _i (ng/m)* (hr)	88.899 ($\pm$ 38.470)	87.364 ($\pm$ 34.501)
C _{max} (ng/mL)	3.294 ($\pm$ 1.045)	3.066 ($\pm$ 0.880)
AUC _{Extrap_obs}	10.131 ($\pm$ 7.852)	10.996 ($\pm$ 9.369)
Kel 1/(hr)	0.038 ($\pm$ 0.012)	0.036 ($\pm$ 0.010)
tHalf(hr)	20.323 ($\pm$ 7.004)	21.399 ($\pm$ 10.593)
T _{max} ¹ (hr)	4.333 (3.000 - 10.000)	4.333 (3.333 - 8.000)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Study 200301 (CRO: C1B02509)

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clianza Research Limited Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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 piloto, cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida altamente calórica y 240 mL de agua.

<i>Food items</i>	<i>Servings</i>	<i>Ingredients</i>	<i>Qty. of Ingredients</i>	<i>Energy (Calories)</i>	<i>Carbohydrates (grams)</i>	<i>Fats (grams)</i>	<i>Proteins (grams)</i>
MILK (STERILISED FLAVOURED)	1 Glass / 250 ml	Milk	250 ml	221.750	30.000	7.750	8.000
CHICKEN DANA	45 gm/ half plate	Chicken	70 gm	120.036	0.000	6.300	15.834
		Refined flour	20 gm	69.072	14.854	0.152	2.072
		Oil	20 ml	180.000	0.000	20.000	0.000
BREAD BUTTER	1 nos. /30 gm	Bread	20 gm	49.020	10.380	0.140	1.560
		Butter	10 gm	72.200	0.000	8.000	0.050
POTATO – CHAAT	30 gm/ half bowl	Potato	40 gm	27.116	5.956	0.092	0.616
		Oil	5 ml	45.000	0.000	5.000	0.000
Paneer	1 cube/15 gm (approx)	Paneer	15 gm	38.713	1.861	2.217	2.829
		Oil	2 ml	18.000	0.000	2.000	0.000
Boiled egg Masala	1 nos 50 gm (approx)	Egg	50 gm	84.780	0.000	6.500	6.570
Total				925.687	63.051	58.151	37.531
Total Nutrients Calories				NA	252.204	523.359	150.124
Total Nutrients Calories in Percentage of total				NA	27.245	56.537	16.218

4.3.2.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Atlantic Pharma, Portugal.). Número de lote: TH0904. Tamaño del lote: 300.000 comprimidos. Caducidad: 08/2023. Contenido: rosuvastatina: 100.4%. Fenofibrato: 100.1%

4.3.2.4. Formulación de referencia

1. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, GmbH, Germany). Número de lote: RX664. Caducidad: 08/2024. Contenido: 98%.
2. Lipidil-Ter 160 mg comprimidos recubiertos con película (Recipharm Fontaine, France or Delpharm. Obtenido del mercado de España: Mylan Healthcare, GmbH). Número de lote: 85017J4. Caducidad: 11/2023. Contenido: 97.6%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 14 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 14 sujetos, 14 voluntarios completaron el estudio y 14 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

19 h Rosuvastatina.
20 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 (%)	Confidence Intervals	CV%
Rosuvastatin			
AUC _t (ng/mL)*(hr)	109.61	(98.59%;121.86%)	15.828
C _{max} (ng/mL)	103.57	(89.88%;119.34%)	21.281

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test product	Reference product
AUC _t (ng/m)*(hr)	138.922 (±59.739)	129.331 (±61.500)
AUC _i (ng/m)*(hr)	149.764 (±61.029)	138.713 (±63.311)
C _{max} (ng/mL)	19.512 (±9.440)	19.195 (±9.672)
AUC _{Extrap_obs}	7.751 (±2.898)	7.348 (±3.534)
K _{el} 1/(hr)	0.095 (±0.024)	0.115 (±0.032)
t _{Half} (hr)	7.773 (±2.235)	6.616 (±2.290)
T _{max} ¹ (hr)	4.333 (1.500 - 4.667)	4.333 (1.500 - 4.667)

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

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
Fenofibric acid			
AUC _t (µg/mL)*(hr)	100.91	(95.51%;106.61%)	8.173
C _{max} (µg/mL)	109.14	(101.06%;117.87%)	11.458

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference product
AUC _t (ng/m)* (hr)	138.008 ($\pm$ 21.528)	136.648 ($\pm$ 19.621)
AUC _i (ng/m)* (hr)	147.402 ($\pm$ 23.963)	144.916 ($\pm$ 22.027)
C _{max} (ng/mL)	8.025 ($\pm$ 1.203)	7.482 ($\pm$ 1.838)
AUC _{Extrap_obs}	6.235 ($\pm$ 2.788)	5.558 ($\pm$ 2.337)
Kel 1/(hr)	0.041 ($\pm$ 0.007)	0.040 ($\pm$ 0.005)
t _{Half} (hr)	17.417 ($\pm$ 3.124)	17.481 ($\pm$ 2.386)
T _{max} ¹ (hr)	4.333 (2.500-6.000)	4.333 (2.500-10.033)

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

Study 200303 (CRO: C1B02510) (estudio piloto)

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research. Cliantha Research Limited Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research limited. TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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 con comida altamente calórica.

4.3.3.3. Formulación del test

Rosuvastatina + fenofibrato 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película (Atlantic Pharma, Portugal). Número de lote: TH0904. Tamaño del lote: 300.000 comprimidos. Caducidad: 08/2023. Contenido: rosuvastatina: 100.4%. Fenofibrato: 100.1%

4.3.3.4. Formulación de referencia

Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, GmbH, Germany). Número de lote: RX664. Caducidad: 08/2024. Contenido: 98%.

Lipidil-Ter 160 mg comprimidos recubiertos con película (Recipharm Fontaine, France or Delpharm. Obtenido del mercado de España: Mylan Healthcare, GmbH). Número de lote: 85017J4. Caducidad: 11/2023. Contenido: 97.6%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 14 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 40 años. Fueron tratados 14 sujetos, 14 voluntarios completaron el estudio y 14 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.

4.3.3.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.3.7. Semivida

19 h. Rosuvastatina
20 . 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 (%)	Confidence Intervals	CV%
Rosuvastatin			
AUC _t (ng/mL)*(hr)	111.57	(98.88%; 125.89%)	18.071
C _{max} (ng/mL)	110.22	(97.10%; 125.11%)	18.980

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 en el protocolo y, por tanto, NO 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 (%)	Confidence Intervals	CV%
Fenofibric acid			
AUC _t (μg/mL)*(hr)	90.36	(77.65%; 105.15%)	22.791
C _{max} (μg/mL)	97.63	(85.27%; 111.78%)	20.297

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 en el protocolo en todos los casos y, por tanto, NO demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test product	Reference product
AUC _t (ng/m)*(hr)	148.086 (±60.763)	133.561 (±54.091)
AUC _i (ng/m)*(hr)	158.697 (±62.921)	144.054 (±55.049)
C _{max} (ng/mL)	20.260 (±9.541)	18.175 (±7.563)
AUC _{Extrap_obs}	7.016 (±2.882)	7.804 (±3.021)
Kel 1/(hr)	0.105 (±0.027)	0.107 (±0.037)
tHalf(hr)	6.982 (±1.754)	7.189 (±2.428)
Tmax ¹ (hr)	4.667 (0.500-5.500)	4.342 (1.500-7.000)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Rosuvastatina/fenofibrato Tecnimede 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película es una combinación de dosis fija de rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica) y fenofibrato. Rosuvastatina/fenofibrato Tecnimede 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato tomados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

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.

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.

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 fenofibrato y rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rosuvastatina/Ezetimiba Tecnimede 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg y 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.