

Informe Público de Evaluación

ENEBIUM 5 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

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⁾

ENEBIUM 5 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Principio Activo

ROSUVASTATINA CÁLCICA

Titular de la autorización de comercialización

NOVUMGEN LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

17/02/2026

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA, TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico ENEBIUM 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. ENEBIUM 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rosuvastatina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Crestor que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. ENEBIUM 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables se solicita como medicamento genérico 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 ENEBIUM 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables 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 ENEBIUM 5 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES, se presenta como COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE y contiene 5 mg de ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 40 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres aluminio/aluminio y frascos de HDPE.

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

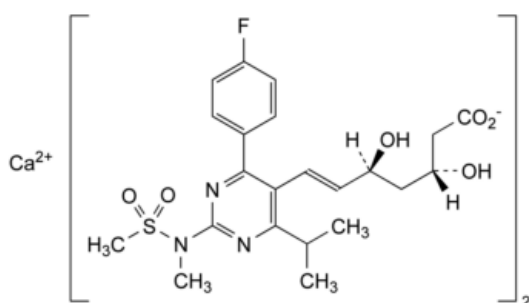
Nomenclatura

INN: 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 blanco o casi blanco, higroscópico, ligeramente soluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en etanol anhidro. Presenta centros quirales.

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 BUCODISPERSABLE

Dosis: 5 mg

Aspecto: comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, planos, sin recubrir, con “R1” grabado en una cara y una ranura en la otra cara, de aproximadamente 6 mm de diámetro.

Composición cualitativa:

ROSUVASTATINA CALCICA

CELULOSA MICROCRISTALINA

MANITOL

CROSCARMELOSA SODICA

SUCRALOSA

ESTEARATO DE MAGNESIO

AROMA DE NARANJA (GOMA ARABIGA, PREPARADOS AROMATIZANTES, BUTILHIDROXIANISOL (E 320))

Envase: blísteres aluminio/aluminio y frascos de HDPE.

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. Los tamaños de lotes industriales quedan definidos. El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la menor escala de producción propuesta y el esquema de validación del proceso a la escala mayor.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

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

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

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

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres aluminio/aluminio y frascos de HDPE. 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: 30 meses

Condiciones de almacenamiento: conservar en el envase original para protegerlo de la luz

Período de validez en uso (frasco de HDPE): 100 días

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido bucodispersable que contiene el principio activo rosuvastatina en forma de rosuvastatina cálcica que el medicamento de referencia Crestor. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos 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 dado que la rosuvastatina tiene farmacocinética lineal y es una sustancia activa altamente soluble.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable al resto de las dosis, 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

ARL/22/153: Estudio de dosis única (10 mg), tres tratamientos, tres periodos y seis secuencias en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ARL/22/153

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd. A-31, M.I.D.C, T.T.C Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai – 400709, Maharashtra, India.

Centro analítico: Anapharm Europe SLU. C/ Encuny, 22 2ª planta. 08038 Barcelona. A-31, M.I.D.C., T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai – 400 709, Maharashtra, 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. 2020 UK, preguntar por agencia europea.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de tres tratamientos, seis secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua (R y T1) y 20 ml de agua (T2).

4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina 10 mg comprimidos bucodispersables (Sterling Healthcare Limited). Número de lote: SZ22002R. Tamaño del lote: 130.000 comprimidos. Caducidad: 05/2024. Contenido: 100.04%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, S.p.A, Italia). Número de lote: RY926. Caducidad: 10/2024. Contenido: 96.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 42 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y 39 sujetos se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. (38 voluntarios para T1 vs R y 37 sujetos para T2 vs R)

El sujeto nº 4 (T1RT2) fue retirado del estudio en el periodo II por dar positivo en el test de alcohol. No se incluyó en el análisis estadístico.

El sujeto nº 17 (RT1T2) no se presentó en el centro para continuar en el estudio en el periodo III. Se incluyó en el análisis estadístico.

El sujeto nº 27 (T1RT2) abandonó el estudio en el periodo II por razones personales. No se incluyó en el análisis estadístico.

El sujeto nº 29 (RT1T2) fue retirado del estudio en el periodo III debido a un acontecimiento adverso. Se incluyó en el análisis estadístico.

El sujeto nº 35 (T1T2R) fue retirado del estudio en el periodo III debido a un acontecimiento adverso en el periodo I. Se incluyó en el análisis estadístico.

El sujeto nº 39 (T1RT2) fue retirado del periodo I y II debido a un acontecimiento adverso (vómitos). No se incluyó en el análisis estadístico.

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

19 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina 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 se muestran en la siguiente tabla:

T1 vs R (N=38)

Parameters	Geometric LSM		T1/R Ratio(%) (90% Confidence Interval)	BIOEQUIV	Intra CV	Power
	Treatment T1	Treatment R				
			T1 vs R		(%)	%
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	117.3399	119.8580	97.8991 (91.1901, 105.1018)	YES	18.7014	99.9103
C _{max} (ng/mL)	15.2576	16.3348	93.4056 (85.3236, 102.2530)	YES	23.9741	98.1049

T2 vs R (N=37)

Parameters	Geometric LSM		T2/R Ratio(%) (90% Confidence Interval)	BIOEQUIV	Intra CV	Power
	Treatment T2	Treatment R				
			T2 vs R	BIOEQUIV	(%)	%
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	125.6937	119.8580	104.8688 (97.5938, 112.6861)	YES	18.7014	99.8905
C _{max} (ng/mL)	16.9331	16.3348	103.6629 (94.5855, 113.6116)	YES	23.9741	97.8678

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	⁴ Arithmetic Mean ($\pm$ SD)		
	Test Product (T1)	Test Product (T2)	Reference Product (R)
$AUC_{(0-t)}^1$ (ng*hr/mL)	131.680 $\pm$ 59.406	139.518 $\pm$ 62.917	133.453 $\pm$ 63.066
$AUC_{(0-\infty)}^2$ (ng*hr/mL)	137.745 $\pm$ 60.877	145.593 $\pm$ 63.606	139.099 $\pm$ 63.577
C_{max} (ng /mL)	17.302 $\pm$ 8.577	19.283 $\pm$ 10.085	18.496 $\pm$ 10.134
t_{max}^3 (hrs)	4.500 (0.750 – 6.000)	2.000 (0.250– 4.500)	2.000 (0.750 – 4.520)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, 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 del principio activo rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica, están suficientemente demostradas. Los medicamentos ENEBIUM 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.