

Informe Público de Evaluación

PITAVASTATINA/EZETIMIBA TECNIGEN 4 MG/10 MG CÁPSULAS DURAS

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⁾

PITAVASTATINA/EZETIMIBA TECNIGEN 4 MG/10 MG CÁPSULAS DURAS

Principio Activo

EZETIMIBA, PITAVASTATINA CALCIO

Titular de la autorización de comercialización

TECNIMEDE ESPAÑA INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/03/2026

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 Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras, como una combinación a dosis fijas, en terapia de sustitución, de los principios activos ya autorizados, pitavastatina y ezetimiba, de acuerdo con el artículo 10b de la Directiva 2001/83/C.

Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (pitavastatina cálcica y ezetimiba) y misma forma farmacéutica de liberación inmediata oral que los productos de referencia [para pitavastatina cálcica, Livazo 2 mg y 4 mg comprimidos recubiertos con película] y [para ezetimiba, Ezetrol 10 mg comprimidos] que fueron autorizados por procedimientos nacionales.

La calidad, seguridad y eficacia de pitavastatina y ezetimiba se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con los monocomponentes de referencia y con la experiencia de uso de los mismos tras su comercialización. Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras 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 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.

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

La indicación autorizada para Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras está en línea con las indicaciones autorizadas de los monocomponentes:

Hipercolesterolemia primaria

Pitavastatina/Ezetimiba está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia combinada (mixta) como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, administrados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados.

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento PITAVASTATINA/EZETIMIBA TECNIGEN 4 MG/10 MG CÁPSULAS DURAS, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 4 mg de PITAVASTATINA, en forma de PITAVASTATINA CALCIO y 10 mg de EZETIMIBA como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 4 mg de Pitavastatina y 10 mg de Ezetimiba.

El medicamento se acondiciona en blísteres de PA/Aluminio/PVC-Aluminio.

2.1. Sustancia Activa

PITAVASTATINA:

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

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

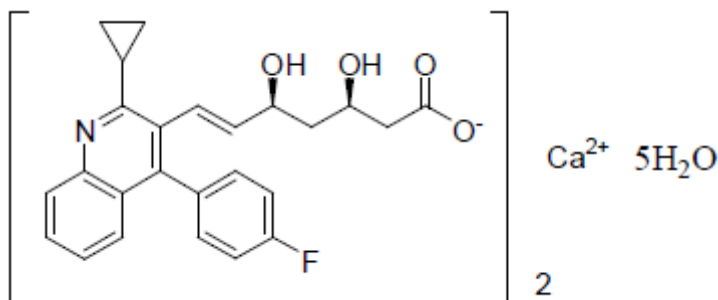
Nomenclatura

INN: PITAVASTATINA.

Número CAS: [147526-32-7, anhidro]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 971.06 g/mol

Fórmula molecular: $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

Propiedades generales

Polvo de color blanco a amarillo pálido, ligeramente soluble en metanol, muy poco soluble 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 doble bolsa, la interior de polietileno y la exterior de aluminio laminada, en un contenedor de fibra. 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.

EZETIMIBA:

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

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

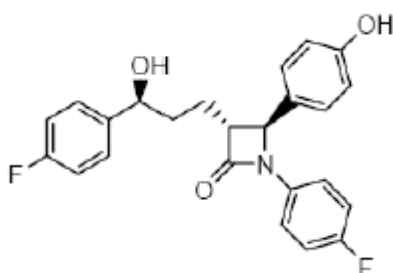
Nomenclatura

INN: EZETIMIBA.

Número CAS: [163222-33-1]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 409.4 g/mol

Fórmula molecular: C₂₄H₂₁F₂NO₃

Propiedades generales

Polvo de color blanco, es de muy soluble en etanol, metanol, acetonitrilo 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 doble bolsa, la interior de polietileno y la exterior de aluminio laminada, en un contenedor de HDPE. 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.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA

Dosis: 4 mg/10 mg

Aspecto: Cápsula de gelatina dura con tapa de color verde y cuerpo de color blanco. La cápsula tiene un tamaño aproximado de 23 mm.

Composición cualitativa:

EZETIMIBA

PITAVASTATINA CALCIO

CARBONATO DE SODIO ANHIDRO

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

CROSCARMELOSA SODICA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

HIPROMELOSA 2910

LACTOSA MONOHIDRATO

LAURILSULFATO DE SODIO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

DILUYENTE COMPUESTO: CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A, CELULOSA MICROCRISTALINA, SILICE COLOIDAL ANHIDRA y FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO.

OPADRY BLANCO: DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171), GLICEROL, MONOCAPRILOCAPRATO DE, POLI (ALCOHOL VINILICO), TALCO y LAURILSULFATO DE SODIO.

COMPOSICION DE LA CÁPSULA: GELATINA, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171), INDIGO DE CARMIN (E132)

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492) y OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)

Envase: blísteres de PA/Aluminio/PVC-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.

Los excipientes, lactosa monohidrato y gelatina, son 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 blísteres de PA/Aluminio/PVC-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: Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de pitavastatina y ezetimiba son conocidas. Como pitavastatina y ezetimiba 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 Pitavastatina/ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras es un producto que tenderá a sustituir a medicamentos disponibles en el mercado, 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

El solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia del comprimido de la combinación Pitavastatina/ezetimiba 4/10 mg y la coadministración de la referencia de Livazo 4 mg comprimidos recubiertos con película (Pitavastatina) y Ezetrol 10 mg comprimidos recubiertos con película (Ezetimiba) administrados por vía oral en condiciones de ayuno. No se han realizado otros estudios clínicos.

Requisitos reglamentarios para el desarrollo de productos de combinación fija:

- Guía sobre el desarrollo clínico de combinaciones fijas de medicamentos (EMA/CHMP/158268/2017)
- Guía de Bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 4 mg/10 mg es extrapolable a la dosis de 4 mg/10 mg, ya que se trata de una cápsula dura 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

210101 (Clinical Research Organization protocol code: **C1B02839**)

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 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 en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 4 mg/10 mg cápsulas (Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A – Portugal). Número de lote: AC0396. Tamaño del lote: 333 000 cápsulas. Caducidad: 2/24. Contenido: 100.5% (Pitavastatina) y 104.2% (Ezetimiba)

4.3.1.4. Formulaciones de referencia

R1: Livazo 4 mg comprimidos recubiertos con película (pitavastatina) (Pierre Fabre, adquirido en la UE, PT). Número de lote: 4P00326. Caducidad: 1/26. Contenido: 99.8%.

R2: Ezetrol 10 mg comprimidos (ezetimiba) (SP Labo, adquirido en la UE, PT). Número de lote: W007819. Caducidad: 8/24. Contenido: 99.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 20 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 20 sujetos, 20 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

Ezetimiba y conjugado: 22 horas

Pitavastatina: 5,7 horas (dosis única) y 8,9 horas (estado estacionario).

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ezetimiba, ezetimiba conjugado y pitavastatina 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:

Pharmacokinetic Parameter	GMR (%)	Cis	%CV
Pitavastatin			
AUC _{0-t} (ng/mL)*(hr)	96.61	(88.06%; 105.98%)	17.012
C _{max} (ng/mL)	102.00	(87.33%; 119.14%)	28.899
Total Ezetimibe			
AUC _{0-t} (ng/mL)*(hr)	94.71	(87.61%; 102.38%)	14.281
C _{max} (ng/mL)	86.97	(80.00%; 94.55%)	15.333

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}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras es una combinación de dosis fija de pitavastatina y ezetimiba. Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con pitavastatina y ezetimiba 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 de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente a la administración monocomponentes por separado.

La eficacia y seguridad de los principios activos, pitavastatina y ezetimiba, 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 los 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 de los monocomponentes.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad de los principios activos pitavastatina y ezetimiba en combinación a dosis fijas como terapia de sustitución han sido suficientemente demostradas para la indicación solicitada.

Los medicamentos Pitavastatina/Ezetimiba Tecnigen 2 mg/10 mg y 4 mg/10 mg cápsulas duras han demostrado ser bioequivalente a la administración simultánea de los monocomponentes pitavastatina y ezetimiba por separado. El balance beneficio/riesgo es positivo y, por tanto, se recomienda su autorización.