

# Informe Público de Evaluación

## ROSUVASTATINA/EZETIMIBA KRKA 40 mg/10 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

#### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

ROSUVASTATINA/EZETIMIBA KRKA 40 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

#### Principio Activo

EZETIMIBA, ROSUVASTATINA CÁLCICA

#### Titular de la autorización de comercialización

KRKA TOVARNA ZDRAVIL D.D. NOVO MESTO

#### Procedimiento de registro

Nacional.

#### Fecha del Informe

17/03/2026

#### 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 como extensión de línea para los medicamentos Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 10 del R.D. 1345/2007 y el artículo 10.b la directiva 2001/83/EC. Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ezetimiba y rosuvastatina, en forma de rosuvastatina cálcica) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Crestol y Ezetrol, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como combinación a dosis fijas y, por tanto, no realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia frente a los mono-componentes por separado.

Las indicaciones Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para los medicamentos de referencia.

Las indicaciones propuestas para Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película están en línea con las indicaciones autorizadas de los monocomponentes.

<sup>(1)</sup> 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 ROSUVASTATINA/EZETIMIBA KRKA 40 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 40 mg/10 mg de EZETIMIBA y ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CÁLCICA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 40 mg/10 mg respectivamente.

El medicamento se acondiciona en blísteres (OPA/Alu/PVC//Alu).

### 2.1. Sustancia Activa - Rosuvastatina cálcica

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

#### Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

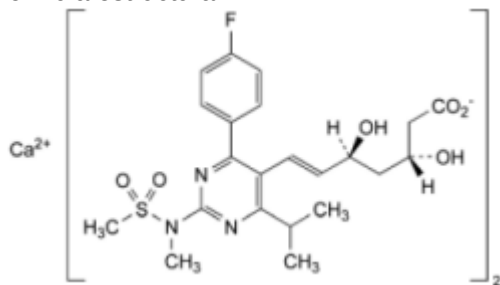
#### Nomenclatura

INN: ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CÁLCICA

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

Rosuvastatina cálcica es un polvo blanco o casi blanco, de carácter higroscópico. Es poco soluble en agua, fácilmente

soluble en diclorometano y prácticamente insoluble en etanol anhidro.

#### Fabricación, controles en proceso y caracterización

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento ASMF:

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.

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento CEP:

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

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento ASMF:

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.

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento CEP:

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

### Sistema envase/cierre

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento ASMF:

La sustancia activa se envasa en bolsas transparentes de polietileno de baja densidad. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento CEP:

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

### Estabilidad

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento ASMF:

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.

Para Rosuvastatina cálcica cuya calidad está avalada por el procedimiento CEP:

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

### Sustancia Activa - Ezetimiba

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

### Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

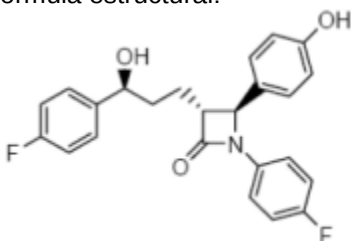
### Nomenclatura

INN: EZETIMIBA

Número CAS: [163222-33-1]

### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 409,4 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

### Propiedades generales

La sustancia activa es un polvo cristalino de color blanco y de carácter higroscópico.

Ezetimiba es muy soluble o fácilmente soluble en etanol, metano, acetonitrilo y acetona y prácticamente insoluble en agua.

La sustancia activa 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 una bolsa de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

## 2.2. MEDICAMENTO

### Descripción

**Forma farmacéutica:** COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

**Dosis:** 40 mg/10 mg

**Aspecto:** Comprimidos recubiertos con película, de color violeta grisáceo pálido a gris violeta pálido, redondos, ligeramente biconvexos, con bordes biselados y grabados con la marca R5 en una de las caras del comprimido. Diámetro del comprimido: aproximadamente 10 mm.

**Composición cualitativa:**

EZETIMIBA

ROSUVASTATINA CÁLCICA

#### Núcleo del comprimido

CELULOSA MICROCRISTALINA

LACTOSA

MANITOL (E421)

CROSPVIDONA

CROSCARMELOSA SÓDICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

POVIDONA

LAURILSULFATO DE SODIO

SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA

#### Recubrimiento del comprimido

LACTOSA MONOHIDRATO

HIPROMELOSA

DIÓXIDO DE TITANIO (E171)

TRIACETINA

Página 4 de 13

ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172)  
ÓXIDO DE HIERRO NEGRO (E172)

Envase: Blísteres (OPA/Alu/PVC//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.

Los excipientes lactosa y lactosa monohidrato 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 (OPA/Alu/PVC//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: 3 años

Condiciones de almacenamiento: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales de conservación.

## 3. Datos no Clínicos

### 3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la combinación rosuvastatina/ezetimiba son conocidas. Como tanto rosuvastatina como 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)

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

Por tratarse de una combinación a dosis fija con indicación de terapia de sustitución, se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia frente a los mono-componentes por separado. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Para respaldar la extensión de línea con concentraciones adicionales de 40 mg/10 mg y 30 mg/10 mg y 15 mg/10 mg, se solicita un el enfoque de *bracketing approach*, llevándose a cabo, 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\*\*), tres estudios de bioequivalencia:

- Estudio 20-678. dosis 20/10 mg
- Estudio 22-726: dosis 5/10 mg
- Estudio 23-773: dosis 40 mg/10 mg

### 4.2. Exención

Para la serie de productos Rosuvastatina/Ezetimiba, debido a una desviación de la proporcionalidad de la dosis, se aplicó un enfoque de **bracketing**. Se evaluaron dos extremos en cuanto a la composición del producto, las proporciones entre el principio activo (API) y los excipientes, y las dosis (específicamente 40 mg/10 mg y 5 mg/10 mg) en estudios de bioequivalencia. Las concentraciones adicionales, como 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 30 mg/10 mg, pueden quedar cubiertas con los dos estudios realizados en 5 mg/10 mg y 40 mg/10 mg. Dado que también se realizó un estudio de bioequivalencia con la dosis de 20 mg/10 mg, esta dosis puede quedar exenta de comparación con los estudios mencionados.

Se cumple que están 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

- Estudio 20-678. dosis 20/10 mg
- Estudio 22-726: dosis 5/10 mg
- Estudio 23-773: dosis 40 mg/10 mg

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio 20-678. dosis 20/10 mg

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7

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 (test versus ezetrol+crestor, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Rosuvastatina/Ezetimiba 20/10 mg comprimidos recubiertos con película (Krka, Eslovenia). Número de lote: R44564. Tamaño del biolote: 140.000. Fecha de caducidad: 09/2021. Contenido: 98.7% rosuvastatina y 98.3% ezetimiba.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Crestor (rosuvastatina) 20mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca Eslovenia). Número de lote: RA859. Fecha de caducidad: 04/2022. Contenido: 94.7%.

Ezetrol (ezetimiba) 10mg comprimidos (MSD, Bélgica). Número de lote: T009554. Fecha de caducidad: 10/2022. Contenido: 99.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 64 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 64 sujetos, 61 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por vómitos, uno en el periodo 1 y otro en el periodo 2. Otro sujeto abandonó el estudio por motivos personales.

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

22 h (rosuvastatina) y 19h (ezetimiba)

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ezetimiba (y su conjugado) 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:

#### Ezetimiba libre

| Pharmacokinetic parameter     | Contrast | Geometric Mean Ratio Test/Ref. | Confidence Intervals | CV% <sup>1</sup> |
|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)             | A vs B   | 93.64                          | 86.28 - 101.63       | 28               |
| AUC <sub>72</sub> (hr*ng/mL)  | A vs B   | 101.75                         | 97.44 - 106.24       | 14               |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL) | A vs B   | -                              | -                    | -                |

#### Ezetimiba total

| Pharmacokinetic parameter     | Contrast | Geometric Mean Ratio Test/Ref. | Confidence Intervals | CV% <sup>1</sup> |
|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)             | A vs B   | 87.31                          | 81.85 - 93.14        | 22               |
| AUC <sub>72</sub> (hr*ng/mL)  | A vs B   | 99.65                          | 96.54 - 102.87       | 11               |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL) | A vs B   | -                              | -                    | -                |

#### Rosuvastatina

| Pharmacokinetic parameter     | Contrast | Geometric Mean Ratio Test/Ref. | Confidence Intervals | CV% <sup>1</sup> |
|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|------------------|
| $C_{max}$ (pg/mL)             | A vs B   | 98.44                          | 92.34 - 104.93       | 21               |
| AUC <sub>t</sub> (hr*pg/mL)   | A vs B   | 102.75                         | 98.16 - 107.55       | 15               |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*pg/mL) | A vs B   | 102.60                         | 97.85 - 107.58       | 15               |

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  $T_{max}$ .

#### Ezetimiba libre:

| Pharmacokinetic parameter     | Arithmetic Means (±SD) |                    |
|-------------------------------|------------------------|--------------------|
|                               | Test Product           | Reference Products |
| AUC <sub>72</sub> (hr*ng/mL)  | 97.6813 (49.9383)      | 95.8058 (48.3544)  |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL) | -                      | -                  |
| $C_{max}$ (ng/mL)             | 4.5151 (2.7447)        | 4.7928 (2.7997)    |
| $T_{max}$ <sup>1</sup> (hr)   | 5.00 (0.52-47.87)      | 4.50 (0.50-24.00)  |

**Ezetimiba total:**

| Pharmacokinetic parameter          | Arithmetic Means ( $\pm$ SD) |                    |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                    | Test Product                 | Reference Products |
| AUC <sub>72</sub> (hr*ng/mL)       | 727.477 (275.413)            | 731.437 (290.453)  |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)      | -                            | -                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 61.681 (26.439)              | 71.916 (34.311)    |
| T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hr) | 0.80 (0.27-36.62)            | 1.00 (0.50-24.00)  |

**Rosuvastatina:**

| Pharmacokinetic parameter          | Arithmetic Means ( $\pm$ SD) |                      |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------|
|                                    | Test Product                 | Reference Products   |
| AUC <sub>t</sub> (hr*pg/mL)        | 128517.34 (52923.51)         | 127509.65 (59579.39) |
| AUC <sub>inf</sub> (hr*pg/mL)      | 133479.07 (56755.91)         | 134354.62 (61812.02) |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)           | 13991.70 (7277.30)           | 14436.21 (7804.94)   |
| T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hr) | 4.50 (1.00-5.00)             | 4.50 (0.50-5.00)     |

**4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia**

Estudio 22-726: dosis 5/10 mg (CRO Study No. 030-22)

**4.3.2.1. Centro clínico y analítico**

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited Atharva, Opp Rajpath club, S. G. Highway, Bodakdev, Ahmedabad-380054, Gujarat, India.

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited, 1-121/1, Sy. Nos. 66 (Part) & 67 (Part), Miyapur, Serilingampally, Hyderabad – 500049 Telangana, 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 (test versus ezetrol+crestor), dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

**4.3.2.3. Formulación del test**

Rosuvastatina/Ezetimiba 5/10 mg comprimidos recubiertos con película (Krka, Eslovenia). Número de lote: R45116. Tamaño del biolote: 140.000. Fecha de caducidad: 2/23. Contenido: 99.8% rosuvastatina y 9102.3% ezetimiba.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Crestor (rosuvastatina) 5 comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca Alemania). Número de lote: RY041. Fecha de caducidad: 8/2024. Contenido: 97.9%.

Ezetrol (ezetimiba) 10mg comprimidos (SP Labo, Eslovenia). Número de lote: U007808. Fecha de caducidad: 07/2023. Contenido: 98.3%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 64 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 64 sujetos, 52 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

|                                                             |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| No. of subjects enrolled as per protocol                    | 64+ additionally sufficient stand by subjects                      |
| No. of subjects randomized                                  | 64                                                                 |
| No. of subjects planned, and enrolled in period 01          | 65 (64 + 01 stand by)                                              |
| No. of subjects pre-dose withdrawn/Dropped out in period 01 | 01                                                                 |
| No. of subjects dosed in period 01                          | 64                                                                 |
| No. of subject's withdrawn/dropout in period 01             | 04                                                                 |
| No. of subject's completed period 01                        | 60                                                                 |
| No. of subjects dosed in period 02                          | 54                                                                 |
| No. of subject's withdrawn/dropout in period 02             | 06                                                                 |
| No. of subject's completed period 02                        | 52                                                                 |
| No. of subjects completed both periods of the study         | 52                                                                 |
| No. of subjects analysed for Bioanalysis                    | 56 (S1-S20, S22-S23, S25-S34, S39-S43, S45-S63)                    |
| No. of subjects included for PK analysis                    | 56 (S1-S20, S22-S23, S25-S34, S39-S43, S45-S63)                    |
| No. of subjects included for statistical analysis           | 53 (S1-S10, S12-S20, S22-S23, S25, S27-S34, S39-S43, S45-S61, S63) |

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

22 h (rosuvastatina) y 19h (ezetimiba)

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ezetimiba (y su conjugado) 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 se muestran en la siguiente tabla:

#### Ezetimiba total y Rosuvastatina

Table 3.3.2.a Bioequivalence evaluation of rosuvastatin in bioequivalence study 22-726

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean Ratio Test/Ref | Confidence Intervals | CV%  |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------|------|
| AUC <sub>0-t</sub>        | 96.58                         | 90.62-102.92         | 19.5 |
| $C_{max}$                 | 97.02                         | 90.04-104.55         | 23.3 |

Table 3.3.2.b Bioequivalence evaluation of ezetimibe in bioequivalence study 22-726

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean Ratio Test/Ref | Confidence Intervals | CV%  |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------|------|
| AUC <sub>0-72</sub>       | 95.43                         | 91.25-99.79          | 13.5 |
| $C_{max}$                 | 90.13                         | 82.50-98.46          | 27.7 |

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

Estudio 23-773: dosis 40 mg/10 mg (Study Number: 2024-5630)

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6

Centro analítico: KRKA, d. d., Novo Mesto. Šmarješka Cesta 6 8501 Slovenia

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 (test versus ezetrol+crestor, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.3.3. Formulación del test

Rosuvastatina/Ezetimiba 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Krka, Eslovenia). Número de lote: R45983. Tamaño del biolote: 140.000. Fecha de caducidad: 05/2024. Contenido: 100.3% rosuvastatina y 102.7% ezetimiba.

#### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Crestor (rosuvastatina) 40mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca, Alemania). Número de lote: SF658. Fecha de caducidad: 08/2025. Contenido: 96.9%.

Ezetrol (ezetimiba) 10mg comprimidos (SP labo N.V,Alemania). Número de lote: X000889. Fecha de caducidad: 09/2025. Contenido: 99.2%.

#### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Fueron tratados 44 sujetos, 44 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.

#### 4.3.3.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.3.7. Semivida

22 h (rosuvastatina) y 19h (ezetimiba)

#### 4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y ezetimiba (y su conjugado) 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 se muestran en la siguiente tabla:

**Ezetimiba total**

Table 3.3.1.b Bioequivalence evaluation of ezetimibe in bioequivalence study 22-773

| Pharmacokinetic Parameter | Contrast | Geometric Mean Ratio Test/Ref | Confidence Intervals | CV% <sup>1</sup> |
|---------------------------|----------|-------------------------------|----------------------|------------------|
| AUC <sub>72</sub>         | A vs B   | 100.33                        | 95.89 - 104.98       | 12               |
| C <sub>max</sub>          | A vs B   | 94.56                         | 88.35 - 101.21       | 19               |

<sup>1</sup> Estimated from the Residual Mean Squares.**Rosuvastatina**

Table 3.3.1.a Bioequivalence evaluation of rosuvastatin in bioequivalence study 22-773

| Pharmacokinetic Parameter | Contrast | Geometric Mean Ratio Test/Ref | Confidence Intervals | CV% <sup>1</sup> |
|---------------------------|----------|-------------------------------|----------------------|------------------|
| AUC <sub>t</sub>          | A vs B   | 103.42                        | 97.77 - 109.40       | 15               |
| AUC <sub>inf</sub>        | A vs B   | 103.37                        | 96.69 - 110.52       | 17               |
| C <sub>max</sub>          | A vs B   | 101.94                        | 93.58 - 111.05       | 24               |

<sup>1</sup> Estimated from the Residual Mean Squares.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.

**4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad**

La eficacia y seguridad del principio activo ezetimiba y 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 eficacia y seguridad de los medicamentos Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rosuvastatina/Ezetimiba KRKA 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con los monocomponentes.

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