

Informe Público de Evaluación

ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO VALE 5 MG/145MG

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO VALE 5 MG/145MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Principio Activo

FENOFIBRATO, ROSUVASTATINA CALCICA

Titular de la autorización de comercialización

VALE PHARMACEUTICALS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/04/2026

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/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 10.b de la Directiva 2001/83/EC. Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 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 productos de referencia monocomponentes, que fueron autorizados por procedimiento de reconocimiento mutuo o nacional.

Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película se solicitan como combinación a dosis fijas, en terapia de sustitución, de los principios activos rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica y fenofibrato). De acuerdo con la guía europea del CHMP, 'Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017)', la compañía presenta estudios de bioequivalencia en el que se compara la administración de la combinación a dosis fijas frente a la administración simultánea de los monocomponentes por separado. La seguridad y la eficacia de rosuvastatina y fenofibrato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con los medicamentos de referencia monocomponentes y con la experiencia de uso tras su comercialización. No se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia frente a la administración de los monocomponentes por separado. Para sustentar la justificación clínica de la combinación, así como la eficacia y seguridad, tanto de los monocomponentes por separado, como de su uso en combinación, se aporta una revisión bibliográfica de la literatura científica, junto con datos de co-prescripción de los monocomponentes en la práctica clínica.

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

La indicación terapéutica propuesta para Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película es la siguiente:

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale está indicado como tratamiento complementario a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta, como terapia de sustitución en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular, que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis, pero como productos 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 ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO VALE 5 MG/145MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 145 mg de FENOFIBRATO y 5 mg de ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA como sustancias activas. La dosis máxima diaria es de 20 mg para la rosuvastatina y 160 para el fenofibrato.

El medicamento se acondiciona en Blíster de poliamida/aluminio/PVC – Aluminio y en frascos redondos de boca ancha de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con tapón de rosca de polipropileno opaco blanco con revestimiento de sellado por inducción de aluminio con un desecante (bolsa/envase de gel de sílice).

2.1. Sustancia Activa

ROSUVASTATINA CALCICA

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

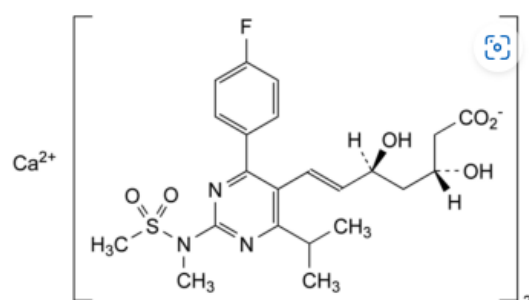
Nomenclatura

INN: ROSUVASTATINA, en forma de ROSUVASTATINA CALCICA

Número CAS: [147098-20-2]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 1001 g/mol

Fórmula molecular: C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂

Propiedades generales

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

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

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

Sistema envase/cierre

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

Estabilidad

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

FENOFIBRATO

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

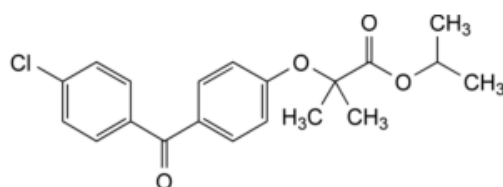
Nomenclatura

INN: FENOFIBRATO

Número CAS: [49562-28-9]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 360.8 g/mol

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

Propiedades generales

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

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

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

Sistema envase/cierre

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

Estabilidad

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

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 5/145 mg/mg

Aspecto: Comprimido recubierto con película de color amarillo, biconvexo, con bordes biselados, con la inscripción "M" en una cara del comprimido y "FS1" en la otra. Dimensiones: 20,6 mm x 10,3 mm.

Composición cualitativa:

FENOFIBRATO

ROSUVASTATINA CALCICA

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSPVIDONA TIPO A

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIPROMELOSA 2910 (3 MPA)

LACTOSA MONOHIDRATO

LAURILSULFATO DE SODIO

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

OXIDO DE MAGNESIO LIGERO

SACAROSA

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY AMARILLO

- TALCO
- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- POLI (ALCOHOL VINILICO)
- CAPRIL CAPRATO DE GLICEROL
- LAURILSULFATO DE SODIO
- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Envase: Blíster de poliamida/aluminio/PVC – Aluminio y frascos redondos de boca ancha de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con tapón de rosca de polipropileno opaco blanco con revestimiento de sellado por inducción de aluminio con un desecante (bolsa/envase de gel de sílice).

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

La lactosa monohidrato 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 espongiiformes 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 poliamida/aluminio/PVC – Aluminio y en frascos redondos de boca ancha de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con tapón de rosca de polipropileno opaco blanco con revestimiento de sellado por inducción de aluminio con un desecante (bolsa/envase de gel de sílice).

La elección de los envases 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: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de rosuvastatina y fenofibrato son conocidas. Estas sustancias se han utilizado ampliamente en la práctica clínica durante años, tanto por separado como de forma concomitante. Por lo tanto, no se requieren estudios adicionales. En su lugar, el solicitante 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)

Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145mg, 10mg/145mg y 20 mg/145mg comprimidos recubiertos con película pretende sustituir el uso concomitante de los componentes del producto como productos individuales. La aprobación del producto no modificará la cantidad total de rosuvastatina o fenofibrato liberada al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento de combinación de principios activos a dosis fijas para terapia de sustitución, 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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 20/145 mg: uno en ayunas y otro con comida.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en los estudios con la dosis de 20 mg/145 mg es extrapolable a las dosis de 5 mg/145mg y 10 mg/145 mg, ya que se trata de un comprimido 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

Estudio FERO-1-19224: estudio en ayunas, dosis de 20 mg/145 mg.

Estudio FENOR-TFZ-1002: estudio con comida, dosis de 20 mg/145 mg.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio FERO-1-19224: estudio en ayunas, dosis de 20 mg/145 mg.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Clinical Development Division, Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd., Survey No.: 172 & 173, Apparel Park Road, Dulapally Village, Dundigal Gandimaisamma Mandal, Medchal-Malkhajiri District-500100 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.

4.3.1.2. 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

Rosuvastatina/fenofibrato 20mg/145mg comprimidos recubiertos con película (Mylan, India). Número de lote: 2019211. Tamaño del lote: 145.000 comprimidos. Caducidad: 04/2022. Contenido: fenofibrato 102.0%, rosuvastatina: 102.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

LIPANTHYL 145 mg comprimidos recubiertos con película (Mylan Medical, Francia). Número de lote: 707911. Caducidad: 02/2022. Contenido: fenofibrato 100.4%.

CRESTOR 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca BV, Países Bajos). Número de lote: NW712. Caducidad: 10/2020. Contenido: rosuvastatina 99.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 54 sujetos, pero 50 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

15 días.

4.3.1.7. Semivida

Ácido fenofíbrico: 20 horas.

Rosuvastatina: 19 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ácido fenofíbrico y 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:

Ácido fenofíbrico:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals		CV %
		Lower	Upper	
C_{max}	101.44	96.58	106.54	14.09
AUC_{0-t}	101.93	98.92	105.04	8.96

Rosuvastatina:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals		CV %
		Lower	Upper	
C_{max}	100.55	92.88	108.85	23.95
AUC_{0-t}	99.58	94.41	105.04	15.99

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} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio FENOR-TFZ-1002: estudio con comida, dosis de 20 mg/145 mg.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Development Division, Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd., Survey No.: 172 & 173, Apparel Park Road, Dulapally Village, Dundigal Gandimaisamma Mandal, Medchal-Malkajgiri District-500100 Telangana, India

Centro analítico: Mylan Laboratories Limited, Clinical Research Centre, Saradhi Chambers, Plot No.: A-4, beside Poulomi Hospital, Rukminipuri, Dr. A. S. Rao Nagar, Hyderabad, India 500062.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Rosuvastatina/fenofibrato 20mg/145mg comprimidos recubiertos con película (Mylan, India). Número de lote: 2019211. Tamaño del lote: 145.000 comprimidos. Caducidad: 04/2022. Contenido: fenofibrato 99.5%, rosuvastatina: 102.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

LIPANTHYL 145 mg comprimidos recubiertos con película (Mylan Medical, Bélgica). Número de lote: 710848. Caducidad: 09/2022. Contenido: fenofibrato 99.8%.

CRESTOR 20 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca BV, Países Bajos). Número de lote: RP149. Caducidad: 05/2023. Contenido: rosuvastatina 104.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 43 años. Fueron tratados 48 sujetos, pero 43 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

20 días.

4.3.2.7. Semivida

Ácido fenofibrato: 20 horas.

Rosuvastatina: 19 horas.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de rosuvastatina y fenofibrato 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:

Ácido fenofíbrico

Pharmacokinetic Parameters	Geometric Least Square Mean for Test (T)	Geometric Least Square Mean for Reference (R)	[T/R] Ratio(%)	90% CI Lower	90% CI Upper	Post_hoc Power(%)	Intra Subject CV%
$\ln AUC_{0-4}$	167.8981	165.6214	101.37	99.17	103.63	100.0	6.1
$\ln C_{max}$	9.6132	9.5959	100.18	96.91	103.56	100.0	9.2

Rosuvastatina

Pharmacokinetic Parameters	Geometric Least Square Mean for Test (T)	Geometric Least Square Mean for Reference (R)	[T/R] Ratio(%)	90% CI Lower	90% CI Upper	Post_hoc Power(%)	Intra Subject CV%
$\ln AUC_{0-4}$	160.6865	146.7246	109.52	103.76	115.59	99.3	15.0
$\ln C_{max}$	18.3854	17.7513	103.57	95.55	112.27	98.8	22.5

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película es

una combinación de dosis fijas de rosuvastatina (en forma de rosuvastatina cálcica) y fenofibrato.

Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película están

indicados como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato tomados

concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

No se ha realizado ningún estudio clínico nuevo relacionado con la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija, excepto los estudios de bioequivalencia descritos anteriormente. La evaluación de la eficacia y seguridad clínica de la combinación se basa 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 la utilidad clínica 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 monocomponentes 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)'.

4.4. 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 de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad de los principios activos fenofibrato y rosuvastatina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rosuvastatina/fenofibrato Vale 5 mg/145 mg, 10 mg/145 mg y 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con los medicamentos de referencia monocomponentes. Por tanto, se recomienda su autorización.