



# Informe Público de Evaluación

## TELMISARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

*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>

TELMISARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

12/07/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

## 1. Resumen

Se solicitan por procedimiento nacional nuevos registros de medicamentos genéricos para Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25 MG, 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25 MG, 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Micardis Plus 80 MG/25MG, 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de telmisartan e hidroclorotiazida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25MG, 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25 MG, 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

TELMISARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

TELMISARTAN

La calidad de la sustancia activa Telmisartan se encuentra avalada por ASMF.

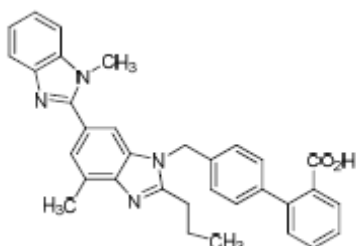
#### - Nomenclatura

INN: Telmisartan

Nombre químico: 4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2- carboxylic acid.

4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl]-2-iphenylcarboxylic acid.

Estructura:



*Fórmula molecular:* C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

*Masa molecular:* 514.62 g/mol

*CAS No:* [144701-48-4]

La sustancia activa, TELMISARTAN sí presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

TELMISARTAN es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, muy soluble en hidróxido sódico 1N y en ácido hidroclorehídrico y muy poco soluble en agua

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

TELMISARTAN se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

### HIDROCLOROTIAZIDA

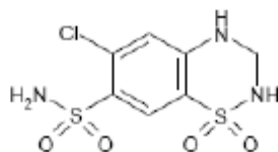
La calidad de la sustancia activa Hidroclorotiazida se encuentra avalada por CEP.

### - Nomenclatura

*INN:* Hydrochlorothiazide

*Nombre químico:* 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide (Ph Eur) or 2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulphonamide, 6-Chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxide (USP)

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

*Masa molecular:* 297.7 g/mol

*CAS No:* 58-93-5

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA, si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión.

### - Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un polvo cristalino blanco o casi blanco, muy poco soluble en agua, soluble en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos, soluble en acetona.

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

HIDROCLOROTIAZIDA se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM. El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: los comprimidos son redondos, biconvexos y de color blanco

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA  
TELMISARTAN  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIDO SODICO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
MALTOSA  
MANITOL  
MEGLUMINA  
OPADRY OY-L-28900  
POVIDONA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blister de AL/PA/PVC/AL.

### **-Desarrollo farmacéutico**

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur excepto Opadry OY-L-28900 (método interno) y Maltosa (USP/NF) y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

### **-Fabricación**

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye compromiso de validar con lotes industriales para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

### **-Excipientes**

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa monohidrato

Manitol

Sodio (como hidróxido sódico).

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur excepto Opadry OY-L-28900 (método interno) y Maltosa (USP/NF).

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### **-Control del producto final**

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente.

#### **- Sistema envase/cierre**

El material de envase propuesto es blister AL/PA/PVC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

#### **- Estabilidad**

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - AL/PA/PVC/AL - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - AL/PA/PVC/AL - 90 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, telmisartan e hidroclorotiazida en la misma forma que el medicamento de referencia Micardis Plus comprimidos recubiertos con película. 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 mayor (80/25 MG) dado que el telmisartan tiene una cinética no lineal con aumento de la exposición sistémica (AUC) más que proporcional.

#### **4.2. Exención**

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80/25 mg es extrapolable a las dosis de 40/12.5 MG y 80/12.5 MG, dado que aunque 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 no lineal con un aumento de AUC más que proporcional en el rango terapéutico de 20-260 mg, los perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

## 4.3. Estudios Clínicos

### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LESVITELH/11/BQ-2

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: International Pharmaceutical Research Center (IPRC), Sport City Circle, P.O. Box 963166 Amman 11196 Jordania.

Centro analítico: International Pharmaceutical Research Center (IPRC), Sport City Circle, P.O. Box 963166 Amman 11196 Jordania.

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 cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25 MG comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Lesvi, S.L). Número de lote: GAL12056C. Tamaño del lote: 325.625. Caducidad: 09/2012. Contenido: Telmisartan 101.5%, Hidroclorotiazida 99.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

MicardisPlus 80/25 mg comprimidos recubiertos con película (Boehringer Ingelheim Pharma, Spain). Número de lote: 108061. Caducidad: 10/2014. Contenido: Telmisartan 98.7%, Hidroclorotiazida 97.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 63 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 47 años. Fueron tratados 60 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Telmisartan: 20-24 h.

Hidroclorotiazida: 10-15 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de telmisartán e hidroclorotiazida en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de telmisartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	93.39	85.33-102.21
AUC <sub>0-t</sub>	101.06	97.20-105.07

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  $T_{max}$ .

Los resultados del análisis estadístico de hidroclorotiazida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	1007.7	103.47-112.11
AUC <sub>0-t</sub>	105.11	102.18-108.13

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

La eficacia y seguridad del principio activo telmisartan e hidroclorotiazida 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 del principio activo telmisartan e hidroclorotiazida, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualigen 80 MG/25, MG 80 MG/12.5 MG y 40 MG/12.5 MG comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.