



# Informe Público de Evaluación

## Telmisartan/Hidroclorotiazida Premium Pharma 80mg/12,5mg comprimidos 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 Premium Pharma 80mg/12,5mg comprimidos EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

PREMIUM PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

19/07/2013

### 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 Premium Pharma 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg /12.5 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Telmisartan / Hidroclorotiazida Premium Pharma 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg /12.5 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia MicardisPlus comprimidos, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de telmisartan e hidroclorotiazida han sido demostradas en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Telmisartan / Hidroclorotiazida Premium Pharma 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg /12.5 mg comprimidos 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 Premium Pharma 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg /12.5 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Telmisartan/Hidroclorotiazida Premium Pharma 80mg/12,5mg comprimidos EFG contiene como principio activo TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

TELMISARTAN

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

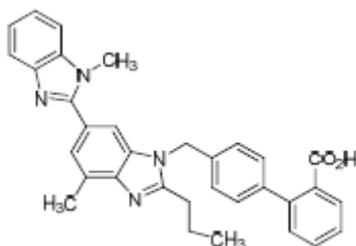
#### -Nomenclatura

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.

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

### - 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

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.

## HIDROCLOROTIAZIDA

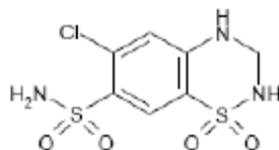
La calidad de la sustancia activa Hidroclorotiazida se encuentra avalada por CEP.

### - 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: Comprimidos de forma oblonga, biconvexos, con dos capas, una de color blanco a blanquecino y otra moteada de color rosa con un grabado "L199". La capa de color blanco a

blanquecino puede contener motas de color rosa.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA

TELMISARTAN

AGUA PURIFICADA

ESTEARATO DE MAGNESIO

ESTEARIL FUMARATO SODICO

HIDROXIDO SODICO

LACTOSA MONOHIDRATO

MANITOL

MEGLUMINA

OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

POVIDONA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en OPA/Al/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 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph.Eur.

### **- 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 y manitol.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur excepto óxido de hierro rojo (NF/JPE)

El único excipiente de origen animal es la lactosa. Presentan declaración conforme a que es apta para el consumo humano y ausencia de riesgo TSE/BSE.

### **- 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 OPA/Al/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 - OPA/Al/PVC/Al

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

## **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos telmisartan e hidroclorotiazida en la misma forma que el medicamento de referencia MicardisPlus comprimidos. 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/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*), el solicitante ha realizado dos estudios de BE con la dosis de 80 mg /25 mg y con la de 80 mg / 12.5 mg dado que no son proporcionales.

### **4.2. Exención**

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80 mg / 25 mg es extrapolable a la dosis de 40 mg/ 12.5 mg ya que son proporcionales. Sin embargo no es extrapolable para la dosis de 80 mg / 12.5 mg, ya que aunque son fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante y la composición cualitativa es la misma, su composición cuantitativa no es proporcional y los perfiles de disolución no son similares. La farmacocinética de hidroclorotiazida es lineal, en cambio la de telmisartan no lo es, habiendo un incremento más que proporcional de las concentraciones plasmáticas (C<sub>max</sub> y AUC) al aumentar de dosis dentro del rango terapéutico de 20-80 mg.

### **4.3. Estudios Clínicos**

214-11: Estudio dosis unica, en ayunas replicado dosis 80/25 mg.

001-13: Estudio dosis unica, en ayunas replicado dosis 80/12.5 mg.

### **4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia**

214-11

#### **4.3.1.1. Centro clínico y analítico**

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380 061 , Gujarat, India.

Centro analítico: Alembic Research Centre, Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara - 390003, 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.

#### **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 Premium Pharma 80 mg / 25 mg comprimidos EFG (Alembic Limited, Gujarat, India). Número de lote: 0U49001AB. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 10/12. Contenido: Telmisartan: 101.1% e hidroclorotiazida: 102.9%

#### **4.3.1.4. Formulación de referencia**

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos (Boehringer Ingelheim International GmbH, Alemania). Número de lote: 003077. Caducidad: 04/2013. Contenido: Telmisartan: 100.7% e hidroclorotiazida: 100.3%

#### **4.3.1.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 36 años. Fueron tratados 44 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio. Se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo 43 debido a que 2 de ellos acabaron al menos dos tratamientos con el test y con la referencia.

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

#### **4.3.1.6. Periodo de lavado.**

13 días.

#### **4.3.1.7. Semivida**

Telmisartan aproximadamente 24 horas.  
Hidroclorotiazida 5-15 horas.

#### **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 cálculo 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%.

Telmisartán:

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	86.98	80.24-94.30
AUC <sub>0-t</sub>	97.73	93.59-102.04

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  $T_{max}$ .

Hidroclorotiazida:

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	93.31	88.33-98.57
AUC <sub>0-t</sub>	97.45	93.42-101.64

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

001-13: Estudio dosis unica, en ayunas replicado dosis 80/12.5 mg.

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital Gorwa, Vadodara – 390 003 Gujarat, India.

Centro analítico: Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital Gorwa, Vadodara – 390 003 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.

##### 4.3.2.2. 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.

#### **4.3.2.3. Formulación del test**

Telmisartan/Hidroclorotiazida Premium Pharma 80 mg / 12.5 mg comprimidos EFG (Alembic Limited, Gujarat, India). Número de lote: 0U48001AB. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 10/13. Contenido: Telmisartan: 99.5% e hidroclorotiazida: 99.5%.

#### **4.3.2.4. Formulación de referencia**

MicardisPlus 80 mg / 12.5 mg comprimidos (Boehringer Ingelheim International GmbH, Alemania). Número de lote: 20229811. Caducidad: 02/2015. Contenido: Telmisartan: 99.3% e hidroclorotiazida: 98.2%

#### **4.3.2.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 42 sujetos, 36 sujetos completaron los cuatro periodos, 38 sujetos completaron al menos dos periodos incluyendo el test y, la referencia y por tanto, se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo 38 sujetos. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### **4.3.2.6. Periodo de lavado**

10 días.

#### **4.3.2.7. Semivida**

Telmisartan aproximadamente 24 horas.  
Hidroclorotiazida 5-15 horas.

#### **4.3.2.8. Método analítico**

Para la determinación de telmisartán e hidroclorotiazida en plasma se ha empleado HPLC-ESI-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 cálculo 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Telmisartán:

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	98.77	88.91-109.74
AUC <sub>0-72</sub>	100.46	95.19-106.03

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>.

Hidroclorotiazida:

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	89.55	85.43-93.86
AUC <sub>0-t</sub>	91.48	87.01-96.19

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 de los principios activos telmisartan e hidroclorotiazida están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y realización de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 Premium Pharma 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg /12.5 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.