



# Informe Público de Evaluación

## TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA SPI 80 MG/25 MG 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 SPI 80 MG/25 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/10/2013

### 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 SPI 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 SPI 80 mg/25 mg, 80 mg/12.5 mg y 40 mg/12.5 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia MicardisPlus 80 mg/25 mg, 80 mg/12.5 mg y 40 mg/12.5 mg comprimidos, que fueron autorizados 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 SPI 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 SPI 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 SPI 80 MG/25 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

### 2.1. Sustancia Activa

TELMISARTAN

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

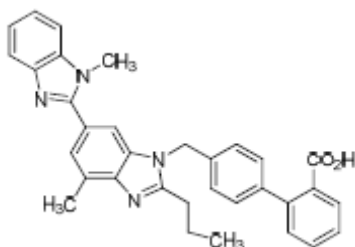
#### -Nomenclatura

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-iphénylcarboxylic 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.

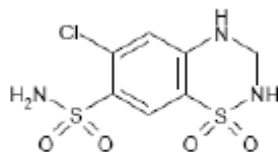
## HIDROCLOROTIAZIDA

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: Comprimido ovalado y cóncavo de 9,0 x 17,0 mm con TH grabado en una cara y „25“ en la cara opuesta.

La composición cualitativa es:

Telmisartan  
Hidroclorotiazida  
Estearato de magnesio (E470b)  
Meglumina  
Celulosa microcristalina  
Povidona  
Hidróxido potásico  
Almidón glicolato sódico (tipo A)  
Manitol (E421)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en BLISTER DE Al/Al, Al/PVC/PVDC y Frasco de HDPE.

### **- 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. salvo , 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 datos de validación suficientes 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: manitol.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur.

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 de Al/Al, Al/PVC/PVDC y Frasco de HDPE. 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/Al - 14 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Refrigerar

Blister - Al/Al - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Refrigerar

Blister - Al/Al - 56 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Refrigerar

Blister - Al/Al - 84 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Refrigerar

Blister - Al/Al - 98 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Refrigerar

Frasco - Frasco de HDPE - 30 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - Frasco de HDPE - 90 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - Frasco de HDPE - 250 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PVDC - 14 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PVDC - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PVDC - 56 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PVDC - 84 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PVDC - 98 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 12 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos telmisartan e hidroclorotiazida en la misma forma (base) que el medicamento de referencia MicardisPlus 80 mg/25 mg, 80 mg/12.5 mg y 40 mg/12.5 mg 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 un estudio de bioequivalencia pivotal replicado con la dosis 80/25 mg. También realizó un estudio piloto con 27 sujetos y con un diseño cruzado con la misma dosis, pudiéndose concluir también bioequivalencia.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80/25 mg es extrapolable a la dosis de 80/12.5 y 40/12.5 mg, porque se trata de comprimidos con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante y con estudios de disolución apropiados. La farmacocinética es lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) para la hidroclorotiazida mientras que el telmisartán tiene farmacocinética no lineal con un aumento en AUC más que proporcional.

#### 4.3. Estudios Clínicos

2043/10 Estudio piloto cruzado de dosis única en ayunas. (Este estudio no se describe)

2335/11 Estudio pivotal replicado de dosis única en ayunas.

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

2335/11

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., #56, Ragas Building, Dr Radhakrishnan Salai, Opp. CSI Kalyani Hospital, Mylapore, Chennai – 600 004, India.

Centro analítico: Bioanalytical Department of Lotus Lab Pvt. Ltd., No 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore – 560 052, 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 europeas (EMA) en 2009.

#### **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 Swan Pond 80 mg/25 mg comprimidos EFG (Grupo Actavis, Islandia). Número de lote: D33210. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 08/02/2012. Contenido: Telmisartan: 98.3%; Hidroclorotiazida: 98.8%

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

MicardisPlus 80/25 mg comprimidos (Boeinger Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany). Número de lote: 905725. Caducidad: 06/2012. Contenido: Telmisartan: 97.25%; Hidroclorotiazida: 98.8%

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

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 43 años. Fueron tratados 48 sujetos, 32 sujetos completaron todo el estudio. Once sujetos terminaron al menos dos periodos con test y referencia, con lo cual fueron incluidos en el estudio por lo que finalmente 43 sujetos 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**

12 días.

#### **4.3.1.7. Semivida**

Telmisartan: 20 horas. 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 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  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.62	86.31-103.73
AUC <sub>0-t</sub>	103.01	98.43-107.80

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 para hidroclorotizida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	89.91	83.23-97.13
AUC <sub>0-t</sub>	93.89	88.02-100.15

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  $T_{max}$ .

#### 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 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 principios activos telmisartan e hidroclorotiazida está suficientemente demostrada. Los medicamentos Telmisartan / Hidroclorotiazida SPI 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.