



Informe Público de Evaluación

LOSARTAN HIDROCLOROTIAZIDA FARMABION 50 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LOSARTAN HIDROCLOROTIAZIDA FARMABION 50 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, LOSARTAN

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

24/02/2014

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Losartan/Hidroclorotiazida Farmabion 100mg/25mg y 50mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Losartan/Hidroclorotiazida Farmabion 100mg/25mg y 50mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (losartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Fortzaar 100mg/25mg y Cozaar Plus 50mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de losartan 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. Losartan/Hidroclorotiazida Farmabion 100mg/25mg y 50mg/12.5mg 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 Losartan/Hidroclorotiazida Farmabion 100mg/25mg y 50mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

LOSARTAN HIDROCLOROTIAZIDA FARMABION 50 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y LOSARTAN presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

HIDROCLOROTIAZIDA y LOSARTAN

- LOSARTAN:

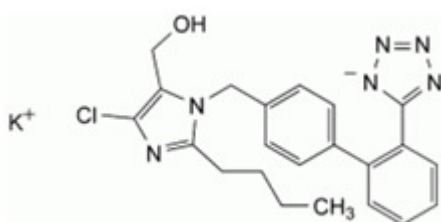
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Losartán potásico

Nombre químico: Potassium 5-[4'[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₂H₂₂ClN₆O
Masa molecular: 461.0
CAS No: 124750-99-8

La sustancia activa, LOSARTAN, presenta monografía en Ph.Eur.
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

LOSARTAN es un polvo blanco o casi blanco cristalino, higroscópico, muy soluble en agua y en metanol, ligeramente soluble en acetonitrilo.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

- 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.

- 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.

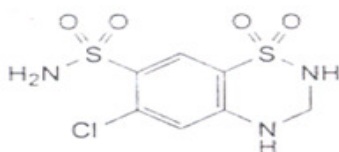
- **HIDROCLOROTIAZIDA**

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

- Nomenclatura

INN: Hidroclorotiazida
Nombre químico: 6-chloro-3,4-dihidro-2-*H*-1,2,4-benzothiadiazina-7-sulphonamide 1,1-dioxide

Estructura:



Fórmula molecular: C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masa molecular: 297.7

CAS No: 58-93-5

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

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

- Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un polvo blanco o casi blanco cristalino, muy soluble en agua, soluble en acetona y moderadamente en etanol (96%).

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

- 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.

- 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:

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
LOSARTAN
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPIL CELULOSA
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en PVC-Aluminio.

- 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.

- 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: lactosa monohidrato, almidón de maíz.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

A excepción del excipiente lactosa monohidrato, el resto de los excipientes no son de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para el caso de la lactosa se presenta declaración en la que no existe riesgo de contaminación EEB.

- 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 PVC-Aluminio. 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 - PVC-Aluminio - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Val. Abrir: ----

Val. Rec.: -----

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta comprimidos que contienen el principio activo, losartan e hidroclorotiazida, en la misma forma que el medicamento de referencia Fortzaar 100mg/25mg 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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 100mg/25mg dado que el primero de ellos no fue capaz de demostrar bioequivalencia por tener un tamaño de muestra insuficiente (n=24 sujetos frente a 120 en el segundo estudio).

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100mg/25mg es extrapolable a la dosis de 50mg/12.5mg, ya que se trata de comprimidos 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

CIM/04/300/11
50435

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

CIM/04/300/11. Num. Eudra CT: 2004-004195-37

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharmacological Research Area. Research Institute of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. Spain.

Centro analítico: SFBC Anapharm Europe S.L. C/ Santa Eulalia nº 240-242 08902 – Hospitalet del Llobregat Barcelona.

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 220 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Losartan/Hidroclorotiazida 100mg/25mg comprimidos recubiertos con película EFG (Tecnimed S.A. Portugal). Número de lote: 50132. Tamaño del lote: 175.000. Caducidad: 08/2005. Contenido: Losartan: 99.3%. Hidroclorotiazida: 102.2%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Fortzaar 100mg/25mg comprimidos recubiertos con película (MSD UK). Número de lote: HV04000. Caducidad: 12/2005. Contenido: Losartan: 99.8%. Hidroclorotiazida: 95.7%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 43 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 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

14 días.

4.3.1.7. Semivida

Losartan: 2 h.

Hidroclorotiazida: 5-14 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de losartan, hidroclorotiazida y losartan carboxiácido 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 para losartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	92.0	75.24-113.29
AUC _{0-t}	97.0	90.14-104.21

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	105	96.51-113.66
AUC _{0-t}	103	95.71-109.87

- Los resultados del análisis estadístico para losartan carboxiácido se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	97	88.63-105.44
AUC _{0-t}	98	93.73-101.99

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 el caso de la hidroclorotiazida y del losartan carboxiácido, pero en cambio para losartan la C_{max} se encuentra fuera del intervalo de aceptación y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

50435

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: SFBC Anapharm 2050, Boul. René-Lévesque Ouest, Sainte-Foy (Québec), Canada G1V 2K8.

Centro analítico: SFBC Anapharm Europe, S.L. C/ Santa Eulalia, 240-242, 3a Planta 08902 L'Hospitalet de Llobregat Barcelona, Spain

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 en ayunas, con 220 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Losartan/Hidroclorotiazida 100mg/25mg comprimidos recubiertos con película EFG (Tecnimed S.A. Portugal). Número de lote: 50132. Tamaño del lote: 175.000. Caducidad: 08/2005. Contenido: Losartan: 99.3%. Hidroclorotiazida: 102.2%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Fortzaar 100/25 mg comprimidos recubiertos con película (MSD UK). Número de lote: HV04000. Caducidad: 12/2005. Contenido: Losartan: 99.8%. Hidroclorotiazida: 95.7%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 120 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 120 sujetos, 118 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por tener efectos adversos.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

Losartan: 2 h.
Hidroclorotiazida: 5-14 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de losartan, hidroclorotiazida y losartan carboxiácido 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 para losartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	102.88	98.11-107.87
AUC _{0-t}	98.52	95.67-101.45

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	102.87	98.11-107.86
AUC _{0-t}	98.76	95.90-101.71

- Los resultados del análisis estadístico para losartan carboxiácido se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	102.93	98.99-107.04
AUC _{0-t}	100.24	98.36-102.16

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 para todos los analitos 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 losartan e hidroclorotiazida están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del segundo estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del segundo 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 losartan e hidroclorotiazida están suficientemente demostradas. Los medicamentos Losartan/Hidroclorotiazida Farmabion 100mg/25mg y 50mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.