



# Informe Público de Evaluación

## Telmisartan/Hidroclorotiazida Mabo 40 mg/12,5 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 MABO 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

MABO FARMA, S.A

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/12/2013

### 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.



*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]

### - Propiedades generales

TELMISARTAN es un polvo cristalino de color blanco a ligeramente amarillento, fácilmente soluble en hidróxido sódico 1N y ácido clorhídrico 1N y muy poco soluble en agua.

La sustancia activa, presenta monografía en Ph.Eur.

### - 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 y 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 tener contacto con alimentos.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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 hidroclorotiazida se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Telmisartán/Hidroclorotiazida MABO 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos blancos o casi blancos, redondos y biconvexos.

Telmisartán/Hidroclorotiazida MABO 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos blancos o casi blancos, redondos y biconvexos.

Telmisartán/Hidroclorotiazida MABO 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos blancos o casi blancos, redondos y biconvexos

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA

TELMISARTAN

AGUA PURIFICADA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIDO SODICO

HIPROMELOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

MALTOSA

MANITOL

MEGLUMINA

OPADRY BLANCO OY-L-28900

POVIDONA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters poliamida/Alu/PVC-Alu.

### - 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur a excepción de la maltosa que presenta monografía en la USP y el Opadry.

Se adjunta declaración de ausencia de riesgo de TSE para cada uno de los excipientes empleados.

#### **- 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 poliamida/Alu/PVC-Alu. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados para tener contacto con alimentos.

#### **- Estabilidad**

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

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu -

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, 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 mg/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 mg/25 mg es extrapolable a las dosis de 40 mg/12.5 mg y 80 mg/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.

### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LESVITELH/11/BQ-2

#### 4.2.1.1. 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.

#### 4.2.1.2. 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.

#### 4.2.1.3. Formulación del test

Telmisartan/Hidroclorotiazida 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%.

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

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

#### 4.2.1.5. 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 análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

Telmisartan: 20-24 h.  
Hidroclorotiazida: 10-15 h.

#### 4.2.1.8. 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.2.1.10. 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<sub>max</sub>.

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  $T_{max}$ .

### **4.3. 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 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.

### **4.4. 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 están suficientemente demostradas. Los medicamentos Telmisartan/Hidroclorotiazida Mabo 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.