



# Informe Público de Evaluación

## OLMESARTAN RIC 20 MG COMPRIMIADOS 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 (1)

OLMESARTAN RIC 20 MG COMPRIMIADOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

### Principio Activo

OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/07/2014

### 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 solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Olmesartan Ric 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan Ric 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (olmesartan medoxomilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Olmetec, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de olmesartan medoxomilo se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Olmesartan Ric 10, 20 y 40 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 Olmesartan Ric 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

OLMESARTAN RIC 20 MG COMPRIMIIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

OLMESARTAN MEDOXOMILO

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

#### - Nomenclatura

*INN:* Olmesartan Medoxomil

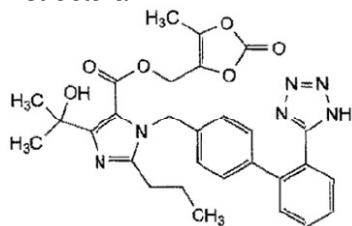
*Nombres químicos:*

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carboxylic acid (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl)4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate

5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-onehydrochloride Monohydrate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O  
*Masa molecular:* 558.6  
*CAS No:* 144689-63-4

La sustancia activa, OLMESARTAN MEDOXOMILO, presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua y heptano y poco soluble en etanol 96%, de pKa 13.72, con punto de fusión 175-180°C, y sin estereoisómeros.

### - 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

OLMESARTAN MEDOXOMILO 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 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.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

La composición cualitativa es:

- OLMESARTAN MEDOXOMILO
- AGUA PURIFICADA
- CELULOSA MICROCRISTALINA
- ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL
- ESTEARICO, ACIDO
- HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
- HIDROXIPROPILCELULOSA
- LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)
- OPADRY BLANCO (DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171), MACROGOL, HPMC 2910/HIPROMELOSA 15CP y TALCO)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres formados por una lámina base multicapa (oPA/Al/HDPE/PE con desecante/HDPE) y una lámina de 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 habituales en 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 el proceso de fabricación con lotes industriales con el fin de garantizar que dicho proceso está controlado y asegurar así la reproducibilidad lote a lote y el cumplimiento con las especificaciones del producto.

### - Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., a excepción de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, que sigue NF.

Ninguno de los excipientes es de origen humano o animal.

### - 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 son blísteres formados por una lámina base multicapa (oPA/Al/HDPE/PE con desecante/HDPE) y una lámina de Al. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea.

#### **- 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 con desecante - 28 comprimidos (estandar)

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al con desecante - 28 comprimidos (monodosis)

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, olmesartan medoxomilo en la misma forma que el medicamento de referencia Olmetec. 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 de 40mg.

#### **4.2. Exención**

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a las dosis de 10 y 20 mg, ya que se 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 lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA12865 27-01

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, 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. 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 dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Olmesartan Ric 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMM597. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2013. Contenido: 100.9%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Olmotec 40 mg comprimidos (Daiichi Sankyo France S.A.S., France). Número de lote: 167439. Caducidad: 10/2014. Contenido: 99.6%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 32 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró del estudio por motivos personales.

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

##### 4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

##### 4.2.1.7. Semivida

10-15 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de olmesartan 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	91.81	87.39-96.46
AUC <sub>0-t</sub>	95.36	90.26- 100.74

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 del principio activo olmesartan medoxomilo 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 del principio activo olmesartan medoxomilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Olmesartan Ric 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.