



# Informe Público de Evaluación

## Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg/25 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>

Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

12/05/2014

### 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. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg y 20 mg / 12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg y 20 mg / 12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Olmetec Plus, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de hidroclorotiazida y 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/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg y 20 mg / 12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG se solicita como medicamento genérico 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/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg y 20 mg / 12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### HIDROCLOROTIAZIDA

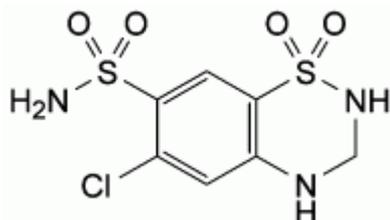
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Hidroclorotiazida

*Nombre químico:* 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

*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

*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 concesión del CEP o su última versión.

### - Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un polvo cristalino, blanco o casi blanco; muy poco soluble en agua, soluble en acetona, bastante soluble en etanol 96%. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

### - 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. Sustancia Activa

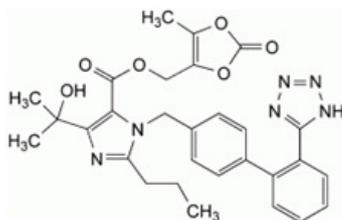
OLMESARTAN MEDOXOMILO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

### - Nomenclatura

*INN:* Olmesartán medoxomilo  
*Nombre químico:* 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>  
*Masa molecular:* 558,6  
*CAS No:* 144689-63-4

La sustancia activa, OLMESARTAN MEDOXOMILO, presenta la monografía 2600 en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

OLMESARTAN MEDOXOMILO Polvo cristalino, blanco o casi blanco. prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol al 96 por ciento, prácticamente insoluble en heptano.

### - 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - 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 la sustancia activa

### - 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.

## 2.3. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos rosaceos, ovales, biconvexos y ranurado por una cara.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA  
OLMESARTAN MEDOXOMILO  
AGUA PURIFICADA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA MONOHIDRATO  
MACROGOL 6000  
OPADRY ROSA  
POVIDONA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blister de Al/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.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

La lactosa es el único excipiente de origen animal y es producida de acuerdo a los requerimientos europeos.

### - 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. 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: 2 años

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

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, hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo, en la misma forma que el medicamento de referencia Olmetec 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 dos estudios de bioequivalencia con las dosis de 40 mg/25 mg y 20 mg/25 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg / 25 mg es extrapolable a la dosis de 20 mg / 12.5 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. La dosis de 40 mg / 12.5 mg deja constante los excipientes y solo cambia la cantidad de hidroclorotiazida (con respecto a la dosis de 40 mg / 25 mg), compensándolo con lactosa para mantener constante el peso del comprimido.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

155-10 (DEV1068702-2OLM09)

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutics Research, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutics Research, 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.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Olmesartan medoxomil 20 mg / 25mg comprimidos recubiertos (Ratiopharm India Pvt.Ltd., India). Número de lote: V0511002. Tamaño del lote: 170.000. Caducidad: 03/2011. Contenido Olmesartan: 98.8%. Contenido Hidroclorotiazida: 99.1%

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Olmetec Plus 20 mg / 25mg comprimidos (Sankyo Pharma GmbH, Germany). Número de lote: 112154. Caducidad: 01/2012. Contenido: Olmesartan: 98.3%. Hidroclorotiazida: 99.8%

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 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.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

10 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Olmesartan: 10-15 h.

Hidroclorotiazida: 5.6-14.8 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	108.8	102.09-115.90
AUC <sub>0-t</sub>	107.8	102.18-113.74

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  $T_{max}$ .

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.3	94.21-104.59
AUC <sub>0-t</sub>	99.1	94.70-103.67

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

632-10 (DEV30509-1OLM10).

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutics Research, India

Centro analítico: Lambda Therapeutics Research, 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de tres tratamientos, seis secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Olmesartan medoxomil 40 mg / 25mg comprimidos recubiertos (Ratiopharm India Pvt.Ltd., India). Número de lote: V0531001. Tamaño del lote: 170.000. Caducidad: 03/2011. Contenido Olmesartan: 98.8%. Contenido Hidroclorotiazida: 99.1%

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

1. Olmetec Plus 40 mg / 25mg comprimidos (Schering Plough Canadá). Número de lote: 8RUFB001. Caducidad: 09/2011. Contenido: Olmesartan: 98.3%. Hidroclorotiazida: 100.0%
2. Olmetec Plus 40 mg / Hctz 25mg comprimidos (Sankyo Pharma GmbH, Germany). Número de lote: 141547. Caducidad: 06/2015. Contenido: Olmesartan: 100.2%. Hidroclorotiazida: 100.6%

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 47 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron los tres periodos del estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró del estudio por motivos personales en el periodo 2.

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

Olmesartan: 10-15 h.

Hidroclorotiazida: 5.6-14.8 h

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de olmesartan 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).

#### 4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal. Se compara solo la estadística y el análisis farmacocinético con la referencia europea.

#### 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 **olmesartan** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.4	94.08-109.29
AUC <sub>0-t</sub>	99.7	92.63-107.33

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 para **hidroclorotiazida** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	103.2	96.21-110.75
AUC <sub>0-t</sub>	100.6	95.01-106.55

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 hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución 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 de los principios activos hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo están suficientemente demostradas. Los medicamentos Olmesartan/Hidroclorotiazida Gadur 40 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg y 20 mg / 12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.