



# Informe Público de Evaluación

## Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 20 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 (1)

Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/11/2014

### 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/Hidroclorotiazida Ric 40mg/25mg, 40mg/12.5mg, 20mg/25mg y 20mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 40mg/25mg, 40mg/12.5mg, 20mg/25mg y 20mg/12.5mg 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, 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 Ric 40mg/25mg, 40mg/12.5mg, 20mg/25mg y 20mg/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 Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 40mg/25mg, 40mg/12.5mg, 20mg/25mg y 20mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 20 mg/12,5 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

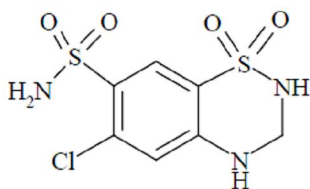
HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO. Las sustancias activas presentan monografía en Ph.Eur. La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: HIDROCLOROTIAZIDA.

Nombres químicos: - 6-Cloro-3, 4-dihidro-2H-1, 2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dioxido.  
- 2H-1, 2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida, 6-cloro-3, 4-dihidro 1,1-dioxido.

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: 297.74

CAS No: [58-93-5]

# Informe Público de Evaluación

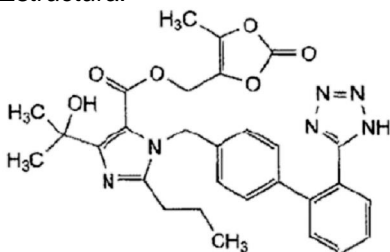
## Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG



INN: OLMESARTAN MEDOXOMILO.

Nombre químico: 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2-(1Htetrazol-5-il)[1,1qibifenil]-4-il]metil]- 1Himidazol- 5-carboxílico ácido (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil éster

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]

### - Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un polvo cristalino, blanco o prácticamente blanco y prácticamente inodor. Es soluble en soluciones de hidróxido sódico, n-butilamina y dimetilformamida; poco soluble en agua y metanol; insoluble en éter, cloroformo y ácidos minerales diluidos. Al no presentar carbonos asimétricos, el compuesto es ópticamente inactivo. El punto de fusión es de 273°C-275°C. La sustancia activa obtenida por el fabricante es cristalina.

OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua y heptano, ligeramente soluble en etanol (96%). Su punto de fusión es 175-180°C. La sustancia activa obtenida por el fabricante es cristalina.

### - Fabricación

La descripción de los procesos de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en las síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de las sustancias activas, 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 las sustancias activas 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 y OLMESARTAN MEDOXOMILO se almacenan en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes de los materiales de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

### - 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:

HIDROCLOROTIAZIDA  
OLMESARTAN MEDOXOMILO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL  
ESTEARICO, ACIDO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA)  
HIDROXIPROPILCELULOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)  
MACROGOL 4000  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)  
RECUBRIMIENTO  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de Al/Al con desecante.

### - 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 de disolución y la especificación 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 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., con la excepción de la HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION (que sigue el NF) y los ÓXIDOS DE HIERRO (que siguen USP-NF y JP). 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 son blísteres Al/Al con desecante. 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 con desecante - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 30 meses.

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 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 comprimidos recubiertos. 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 40mg/25mg y 20mg/25mg.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40mg/25mg es extrapolable a las dosis de 20mg/12.5mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional.

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40mg/25mg es extrapolable a la dosis de 40mg/12.5mg ya que se trata de comprimidos con la misma composición cualitativa y cuantitativa donde la diferencia en la cantidad de principio activo se compensa con el diluyente lactosa y la cantidad del principio activo representa menos del 5% del peso total del comprimido. Además están fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, los principios activos tienen 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

BA1286344-01. Estudio con la dosis de 20mg/25mg de dosis única en ayunas  
BA1386312-01: Estudio con la dosis de 40mg/25mg de dosis única en ayunas

### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1286344-01.

#### 4.3.1.1. 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.

#### 4.3.1.2. 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/Hidroclorotiazida Ric 20mg/25mg comprimidos recubiertos con película (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMN213. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 08/2013. Contenido: Olmesartan: 99.5%, hidroclorotiazida: 100.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Coolmetec 20mg/25mg comprimidos (Daiichi Sankyo France S.A.S., France). Número de lote: 172810. Caducidad: 11/2014. Olmesartan: 98.6%, hidroclorotiazida: 98.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 42 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por violación del protocolo y otro por efectos adversos.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

9 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Olmesartan: 7.8 h.  
Hidroclorotiazida: 10.1 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
$C_{max}$	111.52	106.01-117.31
AUC <sub>0-t</sub>	110.08	104.25-116.22

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
$C_{max}$	104.18	96.97-111.94
AUC <sub>0-t</sub>	106.14	101.52-110.98

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

BA1386312-01

##### 4.3.2.1. 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 40mg/25mg comprimidos recubiertos con película (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMN207. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2017. Contenido: Olmesartan: 100.7%, hidroclorotiazida: 99.6%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Coolmetec 40mg/25mg comprimidos (Daiichi Sankyo France S.A.S., France). Número de lote: 175723. Caducidad: 02/2017. Olmesartan: 100.2%, hidroclorotiazida: 100.1%.



#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 42 sujetos, 42 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.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

Olmesartan: 7.8 h.

Hidroclorotiazida: 10.1 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.

#### 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
$C_{max}$	100.62	93.79-107.94
AUC <sub>0-t</sub>	99.88	93.89-106.25

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>	99.55	94.01-105.43
AUC <sub>0-t</sub>	103.65	98.70-108.84

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 del principio activo 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 del principio activo hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Olmesartan/Hidroclorotiazida Ric 40mg/25mg, 40mg/12.5mg, 20mg/25mg y 20mg/12.5mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.