



Informe Público de Evaluación

TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA Alter 80 mg/12,5 mg comprimidos 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⁾

TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA Alter 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

01/08/2014

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 Telmisartan / Hidroclorotiazida Alter 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Telmisartan / Hidroclorotiazida Alter 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia MicardisPlus 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de telmisartan 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. Telmisartan / Hidroclorotiazida Alter 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos 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 Telmisartan / Hidroclorotiazida Alter 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA ALTER 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG contiene como principio activo TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

2.1. Sustancia Activa

TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA

TELMISARTAN

La calidad del telmisartan 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.

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: Comprimidos de color rojizo con motas blanquecinas, oblongos de dimensiones 17,0 mm X 7,5 mm, sin ranurar.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
TELMISARTAN
ALMIDON GLICOLATO SODICO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIDO DE SODIO (E-524)
MACROGOL POLI (ALCOHOL VINILICO) COPOLIMERO
MEGLUMINA
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
POVIDONA K 30
SORBITOL

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de 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 del óxido de hierro rojo que se analizan de acuerdo a métodos internos.

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

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

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. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - poliamida/Alu/PVC-Alu - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

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 que contiene los principios activos, telmisartan e hidroclorotiazida en la misma forma que el medicamento de referencia MicardisPlus 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos. 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 ⁶Guideline 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 80 mg / 25 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80 mg / 25 mg es extrapolable a la dosis de 40 mg / 12.5 mg, ya que se trata de comprimidos con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante. La farmacocinética es lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) para la hidroclorotiazida mientras que

el telmisartán tiene farmacocinética no lineal con un aumento en AUC más que proporcional y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

Para la dosis de 80 mg / 12.5 mg la evidencia de bioequivalencia obtenida con la dosis de 80 mg / 25 mg es extrapolable por mantener los excipientes constantes y cambiar únicamente la cantidad de hidroclorotiazida que representa menos del 5% del peso total del comprimido.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ITHUEC-TEL-HTZ/12-3. EUDRA-CT: 2012-004242-14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. España.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe.C/ Encuny 22 2º. Barcelona, España.

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, replicado, cuatro secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua. Los valores plasmáticos de telmisartán se determinan en los cuatro periodos y los de hidroclorotiazida en los dos primeros periodos (un test y una referencia).

4.3.1.3. Formulación del test

Telmisartan / Hidroclorotiazida 80 mg / 25 mg comprimidos (Laboratorios Alter, España). Número de lote: TLM80HCT25-09. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 05/2016. Contenido: Telmisartan: 103.1%. Hidroclorotiazida: 100.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Micardis Plus 80 mg / 25 mg comprimidos (Boehringer Ingelheim, España). Número de lote: 203478. Caducidad: 04/2015. Contenido: Telmisartan: 99.2%. Hidroclorotiazida: 95.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 36 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio. Se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo 34 sujetos para el telmisartan y 35 para la hidroclorotiazida. Un sujeto dejó el estudio por motivos personales al final del periodo I y otro fue retirado por efectos adversos en el periodo 4.

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

Telmisartan: 30 h.
Hidroclorotiazida: 08-12 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de telmisartan 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

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}	97.08	92.07-102.36
AUC _{0-t}	99.21	88.01-111.884

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 de hidroclorotiazida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	102.61	95.21-110.60
AUC _{0-t}	103.62	98.78-108.69

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} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo 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.

4.5. 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 telmisartan e hidroclorotiazida están suficientemente demostradas. Los medicamentos Telmisartan / Hidroclorotiazida Alter 80 mg / 25 mg, 80 mg / 12.5 mg y 40 mg / 12.5 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.