



# Informe Público de Evaluación

## TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA NASDO 80 MG/25 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA NASDO 80 MG/25 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

05/06/2014

### 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 Telmisartan / Hidroclorotiazida Nasdo 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 Nasdo 80 mg/25 mg, 80 mg/12.5 mg y 40 mg/12.5 comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica de 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 han sido demostradas en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Telmisartan / Hidroclorotiazida Nasdo 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 Nasdo 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 NASDO 80 mg/25 mg comprimidos EFG contiene como principios activos 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 ovalados y cóncavos de 9,0 x 17,0 mm con TH grabado en una cara y „25“ en la cara opuesta.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA  
TELMISARTAN  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
MANITOL (E-421)  
MEGLUMINA  
POTASIO, HIDROXIDO DE  
POVIDONA

Los COMPRIMIDO se acondicionan en blisters de Al/Al, Aluminio/PVDC y Frascos de HDPE.

### - 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

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 es blisters de Al/Al, Aluminio/PVDC y Frascos de HDPE. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.  
Todos los materiales 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 - Al/Al - 14 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 28 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 56 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Frasco de HDPE - 30 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Frasco de HDPE - 90 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Frasco de HDPE - 250 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Aluminio/PVDC - 14 comprimidos  
Val. Propuesta: 1 año  
Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Blister - Aluminio/PVDC - 28 comprimidos  
Val. Propuesta: 1 año  
Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Blister - Aluminio/PVDC - 56 comprimidos  
Val. Propuesta: 1 año  
Cond. Conservación: Inferior a 30°C

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos telmisartan e hidroclorotiazida en la misma forma (base) 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 Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*) el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia pivotal replicado con la dosis 80/25 mg. También realizó un estudio piloto con 27 sujetos y con un diseño cruzado con la misma dosis, pudiéndose concluir también bioequivalencia.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 80/25 mg es extrapolable a la dosis de 80/12.5 y 40/12.5 mg, porque se trata de comprimidos con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante y con estudios de disolución apropiados. 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.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

2335/11.

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., #56, Ragas Building, Dr Radhakrishnan Salai, Opp. CSI Kalyani HoNasdotal, Mylapore, Chennai – 600 004, India.

Centro analítico: Bioanalytical Department of Lotus Lab Pvt. Ltd., No 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore – 560 052, 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 europeas (EMA) en 2009.

##### 4.3.1.2. 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.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Telmisartan / Hidroclorotiazida 80 mg/25 mg comprimidos EFG (Grupo Actavis, Islandia). Número de lote: D33210. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 08/02/2012. Contenido: Telmisartan: 98.3%; Hidroclorotiazida: 98.8%

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

MicardisPlus 80/25 mg comprimidos (Boeringher Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany). Número de lote: 905725. Caducidad: 06/2012. Contenido: Telmisartan: 97.25%; Hidroclorotiazida: 98.8%

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 43 años. Fueron tratados 48 sujetos, 32 sujetos completaron todo el estudio. Once sujetos terminaron al menos dos periodos con test y referencia, con lo cual fueron incluidos en el estudio por lo que finalmente 43 sujetos 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.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

12 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

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

#### 4.3.1.8. 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).

#### 4.3.1.9. 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 **telmisartan** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	94.62	86.31-103.73
AUC <sub>0-t</sub>	103.01	98.43-107.80

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>.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	89.91	83.23-97.13
AUC <sub>0-t</sub>	93.89	88.02-100.15

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 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 Nasdo 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.