



Informe Público de Evaluación

Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

Titular de la autorización de comercialización

QUALITEC FARMA

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/07/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80/25 mg, 80/12.5 mg y 40/12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80/25 mg, 80/12.5 mg y 40/12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (telmisartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Micardis Plus 80/25 mg, 80/12.5 mg y 40/12.5 mg, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de telmisartan y 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 Qualitec 80/25 mg, 80/12.5 mg y 40/12.5 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.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

Las indicaciones propuestas para Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80/25 mg, 80/12.5 mg y 40/12.5 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo TELMISARTAN y HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

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:

Telmisartán/hidroclorotiazida QUALITEC 80 mg./25 mg. son comprimidos bicapa redondos de color blanco y amarillo. Diámetro 10.5 mm aproximadamente.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
TELMISARTAN
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSPVIDONA

ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIDO DE SODIO (E-524)
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MANITOL (E-421)
MEGLUMINA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
POVIDONA K 25

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters 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.

- 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

Todos los excipientes empleados en la formulación presentan monografía en la Farmacopea Europea a excepción del hidroxido de sodio y el oxido de hierro amarillo, los cuales presentan monografía en la USP-NF.

Se indica que el estearato magnésico es de origen vegetal. Para la lactosa se presenta certificado ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.

- 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. 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 - Al/Al - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 84 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 90 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 98 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 112 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 126 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 140 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 154 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 168 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 182 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Blister - Al/Al - 196 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: CONSERVAR EN EMBALAJE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, telmisartan e hidroclorotiazida, en la misma forma que el medicamento de referencia Micardis Plus 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 80/25 mg.

4.2. Exención

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

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

2012/2829. LIE1-CH-TELH-0113-CT-B-01-11

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada, M1S 3V6.

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada, L5R 0B7.

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, replicado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Telmisartan/Hidroclorotiazida 80/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG ((Liconsa SA, España). Número de lote: DG1100630. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 02/2012. Contenido: Telmisartan: 98.7%, Hctz 99.9%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Micardis Plus 80/25mg comprimidos recubiertos con película (Boehringer Ingelheim, Alemania). Número de lote: 006824. Caducidad: 10/2013. Contenido: Telmisartan: 98.1%, Hctz 98.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 52 años. Fueron tratados 42 sujetos, 40 sujetos completaron los cuatro periodos del estudio y se emplearon en el análisis estadístico 41 de acuerdo con el protocolo, ya que si al menos tienen dos periodos terminados (han recibido test y referencia) se pueden incluir en el análisis.

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: 24 h.
Hidroclorotiazida: 8 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 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_{max}	89.66	82.39-97.58
AUC_{0-72}	98.15	94.33-102.12

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	93.36	89.64-97.24
AUC_{0-72}	97.20	95.37-99.07

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 Tmax.

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 para telmisartan/hidroclorotiazida qualitec 80/25 mg 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. El medicamento Telmisartan/Hidroclorotiazida Qualitec 80/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.