



# Informe Público de Evaluación

## Olmesartan/Hidroclorotiazida Normon 20 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 Normon 20 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

11/08/2016

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Olmesartan/Hidroclorotiazida Normon 20/12,5, 20/25, 40/12,5 y 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan/Hidroclorotiazida Normon 20/12,5, 20/25, 40/12,5 y 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (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 Normon 20/12,5, 20/25, 40/12,5 y 40 mg/25 mg 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 Normon 20/12,5, 20/25, 40/12,5 y 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

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

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Olmesartan/Hidroclorotiazida Normon 20 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principios activos HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancias Activas

HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO

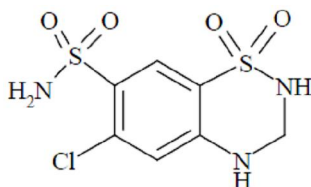
La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: HIDROCLOROTIAZIDA

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

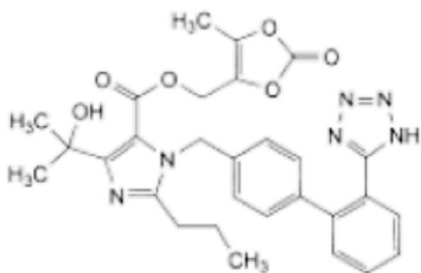
CAS No: [58-93-5]

INN: OLMESARTAN MEDOXOMILO

Nombres químicos: (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl 4-(2-hydroxy-2-propanyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-4-biphenyl] methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate.

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate.

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]

Las sustancias activas, HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO, presentan 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, poco soluble en etanol y metanol, soluble en acetona, muy soluble en dimetilformamida y prácticamente insoluble en éter y cloroformo. Su punto de fusión varía en la literatura entre 263 y 275 °C. No presenta isómeros. Existe un polimorfo principal, la Forma I, que es la obtenida por el fabricante.

OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, muy soluble en ácido acético glacial, poco soluble en acetona y metanol y prácticamente insoluble en agua y n-heptano. Su punto de fusión varía en la literatura de 175°C a 182°C. No presenta isómeros. Se han descrito cinco polimorfos en la literatura.

#### - Fabricación

La información sobre la fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Control de la sustancia activa

Las sustancias activas cumplen con la especificación indicada en su correspondiente monografía de Ph. Eur.

#### - Envase /cierre

HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO se almacenan en un material de envase adecuado. La información sobre el material de envasado de las sustancias activas forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de las sustancias activas forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos y de color rosado.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA  
OLMESARTAN MEDOXOMILO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
MACROGOL 6000  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)  
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de Al/Al-Poliamida-PVC.

#### - 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. (con la excepción de los óxidos de hierro) y son 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 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 los óxidos de hierro).

Sólo la LACTOSA MONOHIDRATO es de origen animal, pero la documentación presentada garantiza 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 Al/Al-Poliamida-PVC. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales 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-Poliamida-PVC - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 21 meses

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

### 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. 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 / 25 mg y 20 / 25 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg/25 mg es extrapolable a las dosis de 20/12,5 y 40 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.

#### 4.3. Estudios Clínicos

N-OLMHID-14-203. Dosis 20/25 mg  
N-OLMHID-14-199. Dosis 40/25 mg

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-OLMHID-14-203. EUDRA-CT: 2014-003862-25

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006. Madrid. España

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 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, dos secuencias y dos periodos, de dosis única (2 x 20/25 mg) en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Olmesartan/Hidroclorotiazida 20 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos con película (Normon S.A., España). Número de lote: G114/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 02/2015. Contenido: Olmesartan: 99.1%. Hidroclorotiazida: 97.4%

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Olmetec Plus 20 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo España, S.A.). Número de lote: 210362/EC1. Caducidad: 10/2018. Contenido: Olmesartan: 98.6%. Hidroclorotiazida: 100.2%

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y 35 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo puesto que un sujeto presentó efectos adversos tras tomar la medicación en el periodo 2.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Olmesartan: 10-15 h  
Hidroclorotiazida: 10-15 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 de olmesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	102.37	98.18-106.74
AUC <sub>0-t</sub>	97.25	92.71-102.0

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 de hidroclorotiazida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.74	88.68-101.21
AUC <sub>0-t</sub>	97.23	92.62-102.06

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.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-OLMHID-14-199. EUDRA-CT: 2014-000607-27

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006 Madrid. España

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 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.

##### 4.3.2.2. 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 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película (Normon S.A., España). Número de lote: G314/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: Olmesartan: 96.9%. Hidroclorotiazida: 97.4%

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Olmotec Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo España, S.A.). Número de lote: 209229/EC1. Caducidad: 10/2018. Contenido: Olmesartan: 99.5%. Hidroclorotiazida: 102.5%

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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: 10-15 h.  
Hidroclorotiazida: 10-15 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
$C_{max}$	97.74	92.84-102.9
$AUC_{0-t}$	98.33	94.50-102.32

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
$C_{max}$	98.67	90.76-102.27
$AUC_{0-t}$	99.87	96.37-103.50

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