



# Informe Público de Evaluación

## OLMESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENSA PHARMA 40 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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 PENSA PHARMA 40 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

PENSA PHARMA, S.A.U

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/11/2016

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Olmesartan / Hidroclorotiazida Pensa Pharma 40 mg / 25, 40 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 y 20 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan / Hidroclorotiazida Pensa Pharma 40 mg / 25, 40 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 y 20 mg / 12,5 mg 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 Pensa Pharma 40 mg / 25, 40 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 y 20 mg / 12,5 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 Pensa Pharma 40 mg / 25, 40 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 y 20 mg / 12,5 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 PENZA PHARMA 40 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### HIDROCLOROTIAZIDA

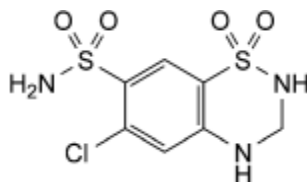
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Hidroclorotiazida

Nombre químico: 1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida

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]

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión.

#### - Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, muy poco soluble en agua, soluble en acetona, bastante soluble en etanol al 96%. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

#### - Fabricación

Esta información está avalada por CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre

Esta información está incluida en el CEP.

#### - Estabilidad

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. Sustancia Activa

### OLMESARTAN MEDOXOMILO

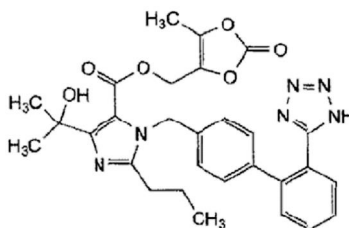
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

**INN:** Olmesartan medoxomilo

**Nombre químico:** 4-(1-Hidroximetil-2-propil-1-[[2q(1H-tetrazol-5-il)[1,1q]bifenil]-4-il]metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

**Estructura:**



**Fórmula molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O

**Masa molecular:** 558,6

**CAS No:** [144689-63-4]

La sustancia activa, OLMESARTAN MEDOXOMILO, presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo cristalino blanco o casi blanco.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, 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 la sustancia activa 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

OLMESARTAN MEDOXOMILO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

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. 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.

## 2.3. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos con película, amarillos, oblongos, biconvexos con logo D3 en una cara.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA  
OLMESARTAN MEDOXOMILO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OPADRY BLANCO Y-1-7000  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
POVIDONA:ACETATO DE POLIVINI

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Aluminio/Aluminio.

### - 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. e internas y 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur. e internas

El excipiente lactosa es de origen animal y se presenta documentación que avala la ausencia de 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 Aluminio/Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y 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. e internas y 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur. e internas

El excipiente lactosa es de origen animal y se presenta documentación que avala la ausencia de 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 Aluminio/Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y

## - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Aluminio/Aluminio - 28 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 24 Months

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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 Plus. 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 mg / 25 mg y 20 mg / 25 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg / 25 mg es extrapolable a la de 40 mg / 12.5 mg porque únicamente se modifica la cantidad de hidroclorotiazida, representando menos del 5% del peso del comprimido. Además están 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

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

CFA-0823

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: The Clinical Hospital of the Ministry of Health of The Moldavian Republic- Chisinau. Chisinau. Puskin Str. 51 -- República de Moldavia.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International. 52 Sabinelor St. 050853 Bucarest, Rumanía.

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 40 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Pensa Pharma, España). Número de lote: H001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2014. Contenido: Olmesartan: 98%. Hidroclorotiazida: 98%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Olmetec Plus 40 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo, España). Número de lote: 183957. Caducidad: 08/2017. Contenido: Olmesartan: 102%. Hidroclorotiazida: 101%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 54 años. Fueron tratados 40 sujetos, 40 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.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

10 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 de olmesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	100.55	95.28-106.096
$AUC_{0-t}$	94.96	91.041-99.052

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
$C_{max}$	97.75	93.01-102.74
$AUC_{0-t}$	96.77	93.29-100.38

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

CFA-0823-2

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: The Clinical Hospital of the Ministry of Health of The Moldavian Republic- Chisinau. Chisinau. Puskin Str. 51 -- República de Moldavia.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International. 52 Sabinelor St. 050853 Bucarest, Rumanía.

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 20 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Pensa Pharma, España). Número de lote: H001/2. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 04/2014. Contenido: Olmesartan: 98%. Hidroclorotiazida: 99%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Olmotec Plus 20 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo, España). Número de lote: 188946. Caducidad: 09/2017. Contenido: Olmesartan: 100%. Hidroclorotiazida: 99%.



#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 40 sujetos, 40 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

10 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 de olmesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	104.95	100.05-110.09
AUC <sub>0-t</sub>	98.91	94.92-103.07

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.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	103.57	98.12-109.32
AUC <sub>0-t</sub>	102.57	99.02-106.21

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 de los estudios demuestran que las formulaciones en evaluación son bioequivalentes 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 Pensa Pharma 40 mg / 25, 40 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 y 20 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización