



Informe Público de Evaluación

Olmesartan/Hidroclorotiazida Qualigen 40/12,5 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⁾

Olmesartan/Hidroclorotiazida Qualigen 40/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, OLMESARTAN MEDOXOMILO

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

05/10/2016

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 Qualigen 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan/Hidroclorotiazida Qualigen 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, 20 mg/12,5 mg y 20 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 Plus, 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 Qualigen 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, 20 mg/12,5 mg y 20 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 Qualigen 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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 Qualigen 40/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO

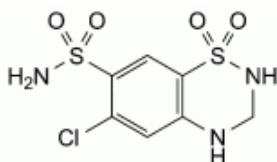
La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Hidroclorotiazida

Nombre químico: 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida 1,1-dioxido

Estructura:



Fórmula molecular: C₇H₈ClN₃O₄S₂

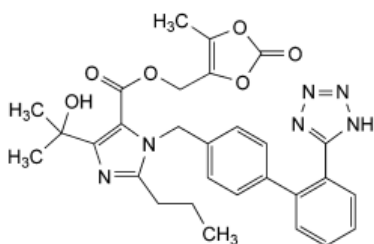
Masa molecular: 297,7

CAS No: [58-93-5]

INN: Olmesartan medoxomilo

Nombre químico: (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxylato.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₉H₃₀N₆O₆

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.

- Propiedades generales

OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo blanco cristalino, prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en etanol (96%), prácticamente insoluble en heptano.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa derivan de la monografía de Ph. Eur. y el CEP.

- Envase /cierre

HIDROCLOROTIAZIDA y OLMESARTAN MEDOXOMILO se almacenan en materiales de envase avalados por la concesión del 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. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, ovalados y biconvexos, con la inscripción **43+** en una cara.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
OLMESARTAN MEDOXOMILO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
LACTOSA MONOHIDRATO
OPADRY II 32F240022 ROSA (Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio (E171), Polietilenglicol, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Talco)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de Al/Al-PVC-OPA.

- 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Se presenta declaración de ausencia de riesgo de contaminación EEB en la formulación para los excipientes de origen animal.

- 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 blíster de Al/Al-PVC-OPA. 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-PVC-OPA - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 30 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, 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 dosis de 20 mg/12.5 mg y a la dosis de 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

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

OMHT-BESD-04-FRI/14. EudraCT Number 2014-003322-40

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res.-Clinical center. Cumparatura, Suceava County, DN2, 727046, Rumania.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor Str., 050853 Bucharest, Rumania.

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 (Ferrer Internacional, España). Número de lote: 159B1J1108A1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: Olmesartan: 98.9%. Hidroclorotiazida: 98.6%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Olmotec Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo, España). Número de lote: 230878. Caducidad: 10/2019. Contenido: Olmesartan: 95.0%. Hidroclorotiazida: 97.3%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 46 años. Fueron tratados 44 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no llegó a tomar la medicación y fue eliminado por efectos adversos, dos sujetos no tomaron medicación en el periodo 2 por una violación del protocolo y otro abandonó el estudio por razones personales.

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

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 para olmesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	108.37	101.89-115.26
AUC _{0-t}	105.97	100.44-111.82

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}	98.86	91.30-107.05
AUC _{0-t}	102.02	97.19-107.08

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} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

OMHT-BESD-05-FRI/14

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res.-Clinical center. Cumparatura, Suceava County, DN2, 727046, Rumania.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor Str., 050853 Bucharest, Rumania.

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 (Ferrer Internacional, España). Número de lote: 159D1J1113A1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/2015. Contenido: Olmesartan: 100.2%. Hidroclorotiazida: 99.8%

4.3.2.4. Formulación de referencia

Olmetec Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo, España). Número de lote: 232171. Caducidad: 10/2019. Contenido: Olmesartan: 101.2%. Hidroclorotiazida: 98.8%

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 48 años. Fueron tratados 44 sujetos, 43 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado del estudio por efectos adversos en el periodo I.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

14 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}	110.09	105.13-115.29
AUC _{0-t}	104.67	100.21- 109.33

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}	96.79	89.61-105.55
AUC _{0-t}	100.71	96.39-105.23

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 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 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 del principio activo hidroclorotiazida y olmesartan medoxomilo están suficientemente demostradas. Los medicamentos Olmesartan/Hidroclorotiazida Qualigen 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.