



Informe Público de Evaluación

LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BILLEV 50 MG/12,5 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BILLEV 50 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, LOSARTAN

Titular de la autorización de comercialización

BILLEV PHARMA APS

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/10/2016

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 del medicamento genérico Losartan/Hidroclorotiazida Billev 50 mg/12,5 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Losartan/Hidroclorotiazida Billev 50 mg/12,5 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (losartan, en forma de losartan potásico e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de losartan, en forma de losartan potásico, e 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. Losartan/Hidroclorotiazida Billev 50 mg/12,5 mg comprimidos 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.

Las indicaciones propuestas para Losartan/Hidroclorotiazida Billev 50 mg/12,5 mg comprimidos 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

LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BILLEV 50 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principios activos LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTASICO e HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa LOSARTAN

LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTASICO

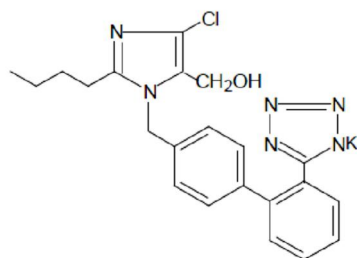
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Losartan potassium

Nombre químico: 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl-1H-imidazole-5-methanol, potassium salt

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

Masa molecular: 461,01

CAS No: 124750-99-8

La sustancia activa, LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTASICO presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTASICO es un polvo blanco, inodoro y cristalino higroscópico, especialmente en presencia de elevada humedad relativa, totalmente soluble en agua, metanol, etanol y ligeramente soluble en ClH 0,1M.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

LOSARTAN, en forma de LOSARTAN POTASICO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garanticen su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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.

2.2. Sustancia Activa HIDROCLOROTIAZIDA

HIDROCLOROTIAZIDA

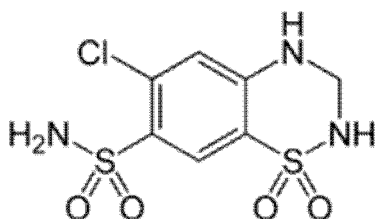
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Hydrochlorothiazide

Nombre químico: 6-Chloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzothiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dioxido.

Estructura:



Fórmula molecular: C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masa molecular: 297,7

CAS No: 58-93-5

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

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

- Propiedades generales

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

- Fabricación

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

- 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

HIDROCLOROTIAZIDA se almacena en un material de envase adecuado. La información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película de color amarillo, ovalados, moderadamente biconvexos con grabado en una cara y con dimensiones de 6 mm x 12 mm (forma ovalada) y grosor 3,8 – 4,7 mm.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
LOSARTAN POTASICO
ALMIDON PREGELATINIZADO
AMARILLO DE QUINOLEINA (E 104, CI=47005)
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA 6CP
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 4000
TALCO

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

- 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, en general, de calidad Ph.Eur. excepto amarillo de quinoleína (E-104), que cumple con la Regulación de la Comisión No. 231/2012, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH, 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 expediente 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

Cada comprimido recubierto con película contiene 59,98 mg de Lactosa.

Los excipientes utilizados son, en general, de calidad Ph Eur, excepto amarillo de quinoleína (E-104), que cumple con la Regulación de la Comisión No. 231/2012.

Lactosa monohidrato es el único material de origen animal, extraída de leche destinada al consumo humano, por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Se remiten los certificados TSE/BSE para estearato de magnesio (origen vegetal) y lactosa monohidrato.

- 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/PVC/PVDC. 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:

Blisters - Al/PVC/PVDC - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 5 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos losartan, en forma de losartan potásico e hidroclorotiazida en la misma forma que el medicamento de referencia Cozaar 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 un estudio de bioequivalencia con la dosis de 100/25 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100/25 mg es extrapolable a la dosis de 50/12.5 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

09-247 (AA82110)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: MDS Pharma Services, 2350 Cohen Street, Saint-Laurent, Montreal, Quebec, Canada H4R 2N6

Centro analítico: MDS Pharma Services, 621 Rose Street, Lincoln, Nebraska, 68502. U.S.

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

Losartan/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg comprimidos (KrKa, Eslovenia). Número de lote: T83697. Tamaño del lote: 180.000. Caducidad: 06/2010. Contenido: Losartan: 99.2% e Hidroclorotiazida: 99.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Fortzaar 100 mg/25 mg comprimidos (MSD, Holanda). Número de lote: NJ28600. Caducidad: 07/2010. Contenido: Losartan: 99.7% e Hidroclorotiazida: 99.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 23 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron excluidos del estudio por no presentarse al inicio del periodo II. 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

Lorsartan: 2 horas
Hidroclorotiazida: 6-9 horas

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de losartan 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 losartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	93.01	84.22-102.73
AUC _{0-t}	98.27	94.70-101.98

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}	104.2	99.02-109.65
AUC _{0-t}	99.02	95.56-102.60

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 losartan, en forma de losartan potasico e hidroclorotiazida, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. La ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y por tanto se puede considerar que 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 del principio activo losartan, en forma de losartan potasico e hidroclorotiazida, están suficientemente demostradas. El medicamento Losartan/Hidroclorotiazida Billev 50 mg/12,5 mg comprimidos EFG ha demostrado adecuadamente la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.