



# Informe Público de Evaluación

## OLMESARTAN/AMLODIPINO CINFA 40 MG /10 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/AMLODIPINO CINFA 40 MG /10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

AMLODIPINO, OLMESARTAN MEDOXOMILO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

18/08/2017

### 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/Amlodipino Cinfa 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Olmesartan/Amlodipino Cinfa 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (amlodipino y olmesartan medoxomilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Sevikar, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de amlodipino, en forma de amlodipino besilato 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/Amlodipino Cinfa 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 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/Amlodipino Cinfa 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 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/AMLODIPINO CINFA 40 MG /10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO y OLMESARTAN MEDOXOMILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa AMLODIPINO BESILATO

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO

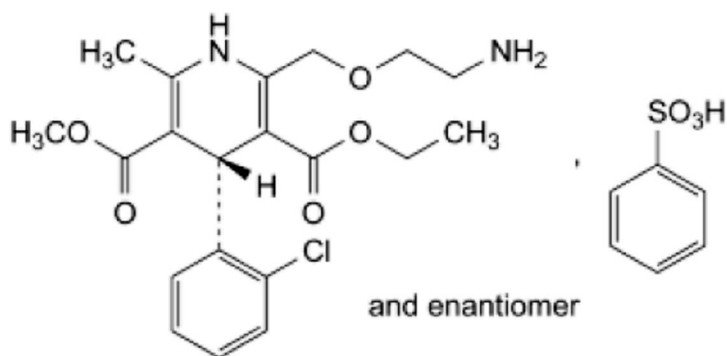
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Amlodipino besilato

Nombre químico: 3-Ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$

Masa molecular: 567,1

CAS No: 111470-99-6

La sustancia activa, AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO 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

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO es un polvo blanco o casi blanco; ligeramente soluble en agua, libremente soluble en metanol, poco soluble en etanol anhidro y ligeramente soluble en 2-propanol.

#### - 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

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

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

## 2.2. Sustancia Activa OLMESARTÁN MEDOXOMILO

OLMESARTÁN, en forma de OLMESARTÁN MEDOXOMILO.

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

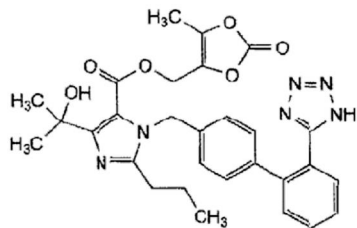
### - Nomenclatura

*INN:* Olmesartán medoxomilo

*Nombre químico:*

- 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1' biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carboxylic acid (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester - (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2q(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate  
- 5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl] ethyl]-6-chloro-1,3- dihydro-2H-indol-2-one hydrochloride Monohydrate

*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, OLMESARTÁN, en forma de OLMESARTÁN MEDOXOMILO, 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

OLMESARTÁN, en forma de OLMESARTÁN MEDOXOMILO, es un polvo cristalino blanco o casi blanco; prácticamente insoluble en agua y heptano, poco soluble en etanol 96 %.

#### - 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

OLMESARTÁN, en forma de OLMESARTÁN 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 la sustancia activa.

#### - 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, de color marrón-rojizo, redondos, ranurados en una de las caras y con la inscripción "A1" en la otra cara.

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

La composición cualitativa es:

AMLODIPINO BESILATO  
OLMESARTAN MEDOXOMILO  
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA  
MACROGOL

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de ALU/ALU.

### - 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. o cumplen con la legislación europea, 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 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. o cumplen con la legislación europea.

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo 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 blíster de ALU/ALU. 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 - ALU/ALU - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

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, amlodipino, en forma de amlodipino besilato y olmesartan medoxomilo en la misma forma que el medicamento de referencia Sevikar. 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 40/10 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40/10 mg es extrapolable a las dosis de 20/10 y 40/5 mg, ya que se trata de comprimido recubierto 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

ALA-P4-445 (CFA-0948)

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canadá, H3P 3P1

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá, H7V 4B3

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/Amlodipino 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Cinfa, España). Número de lote: 1001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2014. Contenido: Olmesartan: 99.0%, amlodipino: 100.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Sevikar 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Dankyo, España). Número de lote: 185265. Caducidad: 9/2017. Contenido: Olmesartan: 98.5%, amlodipino: 99.8%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 16 sujetos completaron el estudio y 17 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto tomó ambas medicaciones pero no se personó a las 48 y 72 h del periodo II, no se incluyó en el análisis farmacocinético pero si en el estadístico.

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: 10-15 h.

Amlodipino: 35-50 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de olmesartan y amlodipino 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
$C_{max}$	101.69	89.24-115.86
$AUC_{0-t}$	98.05	89.80-107.07

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  $T_{max}$ .

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	95.55	91.37-99.91
$AUC_{0-72}$	96.18	91.90-100.65

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 amlodipino, en forma de amlodipino besilato y olmesartan medoxomilo, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado 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 del principio activo amlodipino, en forma de amlodipino besilato, y olmesartan medoxomilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Olmesartan/Amlodipino Cinfa 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.