



Informe Público de Evaluación

OLMESARTAN/AMLODIPINO NORMON 20 MG/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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

OLMESARTAN/AMLODIPINO NORMON 20 MG/5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

AMLODIPINO BESILATO, OLMESARTAN MEDOXOMILO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

19/09/2017

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/Amlodipino Normon 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 Normon 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 Normon 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 Normon 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.

⁽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/AMLODIPINO NORMON 20 MG/5 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 dos CEPs.

- Nomenclatura

INN: Amlodipino Besilato

Nombre químico:

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate (as per EP)

OR

(2 - [(2 - Aminoethoxy) methyl] - 4 - (2 - chlorophenyl) - 1, 4 - dihydro - 6 - methyl - 3, 5 - pyridinedicarboxylic acid 3 - ethyl 5 - methyl ester besilate

OR

(±) - 2 - [(2 - aminoethoxy) methyl] - 4 - (2 - chlorophenyl) - 3 - ethoxycarbonyl - 5 - methoxycarbonyl - 6 - methyl - 1, 4 - dihydropyridine besilate

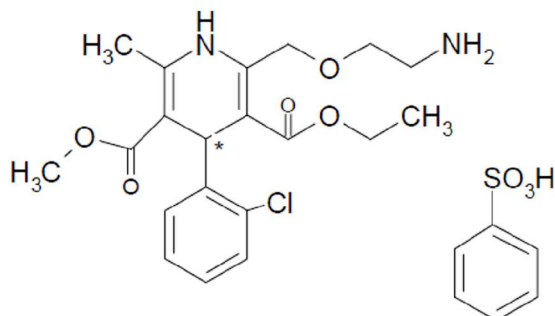
OR

3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methyl ester, (±)-, monobenzenesulfonate.
(as per USP)

OR

3-Ethyl 5-methyl (±)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(o-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulfonate (as per USP)

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 de los respectivos CEPs.

- Propiedades generales

AMLODIPINO, en forma de AMLODIPINO BESILATO es un polvo blanco o casi blanco, en forma de mezcla racémica, ligeramente soluble en agua y 2-propanol, soluble en metanol y algo soluble en etanol.

- 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 los respectivos CEPs.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por los respectivos CEPs.

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

2.2. Sustancia Activa Olmesartan medoxomilo

OLMESARTAN, en forma de OLMESARTAN MEDOXOMILO.

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por dos CEPs.

- Nomenclatura

INN: Olmesartan medoxomilo

Nombre químico:

CAS Name:

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2q(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester

Ph. Eur. Name:

(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

IUPAC Name:

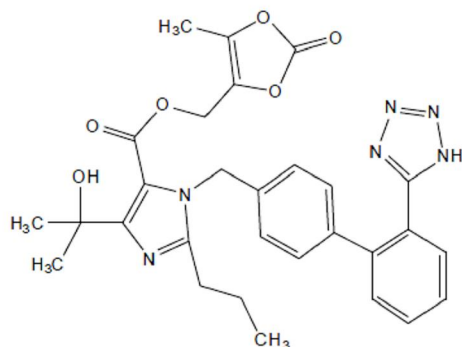
(5-methyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylate

Additional Names:

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[4-[2-(tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl] methylimidazole-5-carboxylate;

2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl) benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₉H₃₀N₆O₆
Masa molecular: 558,6
CAS No: [144689-63-4]

La sustancia activa, OLMESARTAN, en forma de OLMESARTAN 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 de los respectivos CEPs.

- Propiedades generales

OLMESARTAN, en forma de OLMESARTAN MEDOXOMILO es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, no higroscópico, prácticamente insoluble en agua y n-heptano, ligeramente soluble en etanol 96 %, soluble en ácido acético glacial, algo soluble en acetona y metanol, en forma de mezcla racémica, ligeramente soluble en agua y 2-propanol, soluble en metanol y algo soluble en etanol. Presenta polimorfismo, aunque la forma fabricada es la forma cristalina.

- 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

OLMESARTAN, en forma de OLMESARTAN MEDOXOMILO se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por los respectivos CEPs.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por los respectivos CEPs.

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

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, biconvexos y con la inscripción 205 en una cara.

La composición cualitativa es:

AMLODIPINO BESILATO
OLMESARTAN MEDOXOMILO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
MACROGOL 4000
POLI (ALCOHOL VINILICO)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de Aluminio/Aluminio-Poliámida-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. o cumplen la legislación europea, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con la 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 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

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 blísteres de Aluminio/Aluminio-Poliamida-PVC. 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 - Aluminio/Aluminio-Poliamida-PVC - 28 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 2 años

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

N-OLMAML-14-205. EUDRA-CT: 2014-004569-25

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharmacology and Therapeutics Department School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid Clinical Pharmacology Service. Hospital Universitario La Paz. Madrid - España
Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ 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 en ayunas con 170 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Olmesartan/Amlodipino 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Normon, España). Número de lote: G115/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 31/08/2015. Contenido: olmesartan: 100.1%. Amlodipino: 100.2%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Sekivar 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película (Daiichi Sankyo, España). Número de lote: 220776/EC1. Caducidad: 31/05/2019. Contenido: olmesartan: 99.8%. Amlodipino: 101.0%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó 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

21 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}	96.27	82.97-111.71
AUC _{0-t}	101.0	88.81-114.87

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 amlodipino se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	96.64	92.05-101.47
AUC ₀₋₇₂	91.76	84.46-99.69

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 Normon 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.