



Informe Público de Evaluación

RAMIPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 2.5/12.5MG 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⁾

RAMIPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 2.5/12.5MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA, RAMIPRIL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS RANBAXY, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/05/2017

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 Ramipril / Hidroclorotiazida Ranbaxy 2.5/12.5 mg y 5/25 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ramipril / Hidroclorotiazida Ranbaxy 2.5/12.5 mg y 5/25 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (hidroclorotiazida y ramipril) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Triatec, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de hidroclorotiazida y ramipril se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ramipril / Hidroclorotiazida Ranbaxy 2.5/12.5 mg y 5/25 mg comprimidos 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 Ramipril / Hidroclorotiazida Ranbaxy 2.5/12.5 mg y 5/25 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

RAMIPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 2.5/12.5MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y RAMIPRIL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

RAMIPRIL

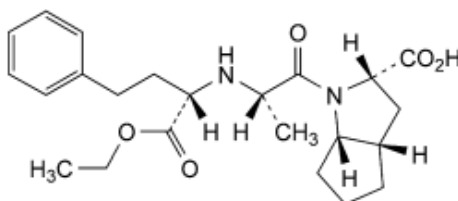
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Ramipril

Nombre químico: Ácido (2S, 3aS, 6aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]propanoilo]octahidro ciclopenta[b]pirrol

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₃H₃₂N₂O₅

Masa molecular: 416,5

CAS No: 87333-19-5

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA y RAMIPRIL, presenta 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

RAMIPRIL es un polvo blanco cristalino blanco o casi blanco, bastante soluble en agua, fácilmente soluble en metanol.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación 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

RAMIPRIL se almacena en un material de envase adecuado.

- 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

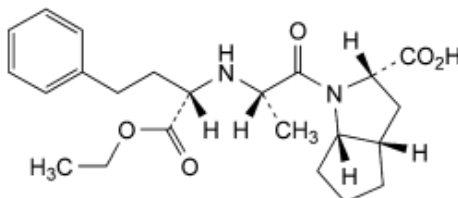
RAMIPRIL

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

- Nomenclatura

INN: Ramipril
Nombre químico: Ácido (2S, 3aS, 6aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]propanoil]octahidro ciclopenta[b]pirrol

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₃H₃₂N₂O₅
Masa molecular: 416,5
CAS No: 87333-19-5

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA y RAMIPRIL, presenta 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

RAMIPRIL es un polvo blanco cristalino blanco o casi blanco, bastante soluble en agua, fácilmente soluble en metanol.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación 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

RAMIPRIL se almacena en un material de envase adecuado.

- 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.

2.3. Sustancia Activa

HIDROCLOROTIAZIDA

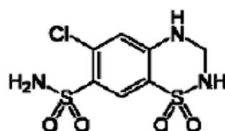
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Hidroclorotiazida
Nombre químico: 6-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida

Estructura:

Structural Formula



Fórmula molecular: C₇H₈ClN₃O₄S₂
Masa molecular: 297,7
CAS No: 58-93-5

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA y RAMIPRIL, presenta 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

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

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalado 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

HIDROCLOROTIAZIDA se almacena en un material de envase adecuado.

- 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.

2.4. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos de color blanco o blanquecino, oblongos, grabados con la letra **R** y el número **1** a cada lado de la ranura en una cara y también con ranura en la otra.

La composición cualitativa es:

HIDROCLOROTIAZIDA
RAMIPRIL
HIPROMELOSA
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101
CELULOSA MICROCRISTALINA PH112
ALMIDON PREGELATINIZADO
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en OPA/Alu/PE/Desecante/HDPE-Alu o PVC/PE/PVdC/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 y son 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 y compromiso de validar con lotes industriales a la escala máxima propuestas 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

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 OPA/Alu/PE/Desecante/HDPE-Alu y PVC/PE/PVdC/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 - OPA/Alu/PE/Desecante/HDPE-Alu - 28 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

Blister - PVC/PE/PVdC/Alu - 28 tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, hidroclorotiazida y ramipril en la misma forma que el medicamento de referencia Triatec. 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 5/25 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 5/25 mg es extrapolable a la dosis de 2.5/12.5 mg, ya que se trata de comprimidos 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

2028_RAMHY_12

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit Ranbaxy Laboratories Limited. Fortis Hospital Complex B-22, Sector 62 Noida- 201 301, Uttar Pradesh India.

Centro analítico: Clinical Pharmacology & Pharmacokinetics Ranbaxy Laboratories Limited. Plot No. GP-5, Sector 18, HSIDC Old Delhi . Gurgaon Road Gurgaon 122 015, Haryana India.

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

Ramipril (Grupo I): Estudio abierto, aleatorizado, replicado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, cruzado de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

Hidroclorotiazida (Grupo II): Estudio abierto, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, cruzado de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Ramipril / Hidroclorotiazida 5/25 mg comprimidos (Ranbaxy, India). Número de lote: 2364671. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 12/2013. Contenido: Ramipril: 101.1%. Hidroclorotiazida: 99.4%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Delix Plus 5/25 mg comprimidos (Sanofi Aventis, UK). Número de lote: H115. Caducidad: 08/2013. Contenido: Ramipril: 97.0%. Hidroclorotiazida: 97.4%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Ramipril (grupo I): Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 43 años. Fueron tratados 40 sujetos, 35 sujetos completaron los cuatro periodos y 35 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto 35 abandonó por motivos personales en el periodo I, el sujeto 25 abandonó en el periodo 2 por motivos personales.

Hidroclorotiazida (grupo II): Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 43 años. Fueron tratados 32 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Sujeto 53 abandonó por motivos personales en el periodo I y el 69 en el periodo II por efectos adversos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

28 días.

4.3.1.7. Semivida

Ramipril: 13-17 h.
Hidroclorotiazida: 6.5 h

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ramipril, ramiprilato 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 **ramipril** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	110.77	99.11-123.79
AUC _{0-t}	109.06	102.35-116.20

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 **ramiprilato** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	107.84	102.10-113.89
AUC _{0-t}	103.39	100.78-106.08

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 Tmax.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	112.61	105.47-120.23
AUC _{0-t}	108.85	101.47-116.7

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 ramipril 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 hidroclorotiazida y ramipril, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ramipril / Hidroclorotiazida Ranbaxy 2.5/12.5 mg y 5/25 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.