

# Informe Público de Evaluación

## HIDROCLOROTIAZIDA CINFA 12,5 MG COMPRIMIDOS

*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>

HIDROCLOROTIAZIDA CINFA 12,5 MG COMPRIMIDOS

### Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

13/01/2025

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración.

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento Hidroclorotiazida Cinfa 25 mg comprimidos como medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007 y de los medicamentos Hidroclorotiazida Cinfa 12.5 mg y 50 mg como solicitudes combinadas con datos suplementarios (híbridos) de acuerdo con el artículo 8 del mismo R.D 1345/2007.

Hidroclorotiazida Cinfa 25 mg comprimidos mg comprimidos tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Esidrex 25 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional, mientras que las dosis de 50 mg y 12.5 mg la composición cuantitativa es diferente.

La calidad, seguridad y eficacia de Hidroclorotiazida Cinfa 12.5 mg comprimidos se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Hidroclorotiazida Cinfa 12.5 mg, 25 mg y 50 mg comprimidos se solicitan como medicamento genérico/híbrido respectivamente 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 Hidroclorotiazida Cinfa 12.5 mg, 25 mg y 50 mg comprimidos 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

El medicamento HIDROCLOROTIAZIDA CINFA 12,5 MG COMPRIMIDOS, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 100 mg. El medicamento se acondiciona en blísteres de ALU/PVC.

### 2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

#### Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

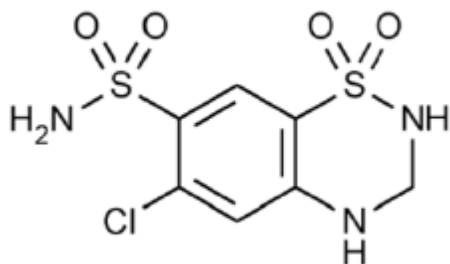
#### Nomenclatura

INN: HIDROCLOROTIAZIDA

Número CAS: 58-93-5

#### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 297.74 g/mol

Fórmula molecular:  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

#### Propiedades generales

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

#### Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

#### Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur.

#### Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

#### Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

## 2.2. MEDICAMENTO

### Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Dosis: 12.5 mg

Aspecto: Comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con un diámetro aproximado de 6 mm.

Composición cualitativa:

HIDROCLOROTIAZIDA

ALMIDON DE MAIZ

ESTEARATO DE MAGNESIO

LACTOSA MONOHIDRATO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Envase: blísteres de ALU/PVC .

### Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

### Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye el esquema de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

### Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

### Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

### Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de ALU/PVC. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 60 meses

Condiciones de almacenamiento: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## 3. Datos no Clínicos

### 3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la hidroclorotiazida son conocidas. Como hidroclorotiazida es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

### 3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

La aprobación del producto no modificará la cantidad total de hidroclorotiazida liberada en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesario realizar estudios de ERA adicionales.

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

El expediente contiene una revisión adecuada de la bibliografía publicada sobre aspectos de farmacología, farmacodinámica, eficacia y seguridad de hidroclorotiazida.

Por tratarse de unos medicamentos genéricos/híbridos 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 25 mg en ayunas (la FT de la referencia específica que se puede tomar con o sin alimento). Actualmente no existe guía específica de la EMA para este principio activo.

### 4.2. Exención

Se solicita la extrapolación hacia arriba de la dosis alta de 50 mg y hacia abajo para la dosis de 12.5 mg basándose en la evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 25 mg. (ver comentarios)

Se trata de un comprimido con:

- idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional.
- fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante.
- con farmacocinética lineal en el rango terapéutico.
- altamente soluble (clasificación BCS I)
- Cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

524/15 RDW440/0080/01

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Quinta Analytica s.r.o. Prazska 1486/18c, Prague 10, Cz

Centro analítico: Quinta Analytica s.r.o. Prazska 1486/18c, Prague 10, Cz

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 200 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (Pharmaceutical Works POLPHARMA SA), Polonia). número de lote: 20315. tamaño del lote: 2350000. Caducidad: 3/2020. Contenido: 99.5%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Esidrex® 25 mg comprimidos (Novartis Pharma SAS) comprado en Francia. Número de lote: B1669. Caducidad: 12/2017. Contenido: 100.5%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 15 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

##### 4.3.1.6. Periodo de lavado

18 días.

Página 5 de 7

#### 4.3.1.7. Semivida

5-25 horas.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de 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 se muestran en la siguiente tabla:

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean Ratio Test/Ref | Confidence Intervals | CV%     |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|
| AUC <sub>(0-t)</sub>      | 99.98                         | 95.99 - 104.13       | 8.23 %  |
| C <sub>max</sub>          | 107.73                        | 100.97 - 114.94      | 13.13 % |

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<sub>max</sub>.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo hidroclorotiazida 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Hidroclorotiazida Cinfa 12,5 mg comprimidos, están suficientemente demostradas. los medicamentos Hidroclorotiazida Cinfa 12,5 mg, 25 mg y 50 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. por tanto, se recomienda su autorización.