

## **LOSARTAN-HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA comprimidos recubiertos EFG**

### **RESUMEN DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA**

#### **• Objetivo del estudio**

El objetivo del estudio es demostrar la bioequivalencia de Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA comprimidos recubiertos EFG frente al medicamento de referencia Cozaar® plus de Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

#### **• Diseño del estudio**

Las características del estudio de bioequivalencia son las siguientes:

- Nº de voluntarios: 56 voluntarios sanos
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Medicamento de referencia: Cozaar® plus 50/12,5 mg de Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
- Medicamento del ensayo: Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50/12,5 mg comprimidos recubiertos EFG
- Dosis: Dosis única de 50/12,5 mg de losartan-hidroclorotiazida

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de los principios activos losartan, hidroclorotiazida y del metabolito activo de Losartán E3174 (ácido carboxílico de losartan), calculando los parámetros farmacocinéticos  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$ . Para la determinación de la concentración plasmática de losartan, hidroclorotiazida y de E3174, se utilizó una metodología analítica validada. En las **Figuras 1, 2 y 3**, se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de una dosis única de 50/12,5 mg de losartan-hidroclorotiazida de ambas formulaciones, la de referencia (Cozaar® plus 50/12,5 mg de Merck Sharp & Dohme de España, S.A.) y la del ensayo (Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50/12,5 mg comprimidos recubiertos EFG).

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$ , previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 90%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para las [AUC] y [Cmax] fue de 80-125%, tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev. 01)).



- **Resultados losartan**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>
<b>Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50/12,5 mg comprimidos recubiertos EFG</b>	426.48	407.10	230.36
<b>Cozaar<sup>®</sup> plus 50/12,5 mg de Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.</b>	415.72	395.96	225.46

- **Resultados E3174**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>
<b>Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50/12,5 mg comprimidos recubiertos EFG</b>	2318.70	2248.97	321.51
<b>Cozaar<sup>®</sup> plus 50/12,5 mg de Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.</b>	2264.58	2190.02	305.33

- **Resultados hidroclorotiazida**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> <b>(ng/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>
<b>Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50/12,5 mg comprimidos recubiertos EFG</b>	492.01	444.39	79.46
<b>Cozaar<sup>®</sup> plus 50/12,5 mg de Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.</b>	518.43	466.10	78.79



## • Conclusiones

Sobre la base del análisis detallado de los resultados obtenidos en el estudio, ambos medicamentos son bioequivalentes en magnitud y velocidad para un intervalo de confianza del 90 % para los parámetros AUC,  $C_{max}$  y  $T_{max}$ . Tal y como se muestra a continuación, los valores están incluidos en los límites teóricos máximos de aceptación de bioequivalencia.

### Losartan:

	Límites teóricos máximos	Límite observados
[AUC <sub>0-∞</sub> ]	80 – 125 %	98.61 – 104.87 %
[AUC <sub>0-t</sub> ]	80 – 125 %	98.59 – 105.01 %
[C <sub>max</sub> ]	80 – 125 %	90.05 – 114.37 %

### E3174:

	Límites teóricos máximos	Límite observados
[AUC <sub>0-∞</sub> ]	80 – 125 %	98.84 – 107.78 %
[AUC <sub>0-t</sub> ]	80 – 125 %	98.91 – 108.63 %
[C <sub>max</sub> ]	80 – 125 %	100.91 – 114.47 %

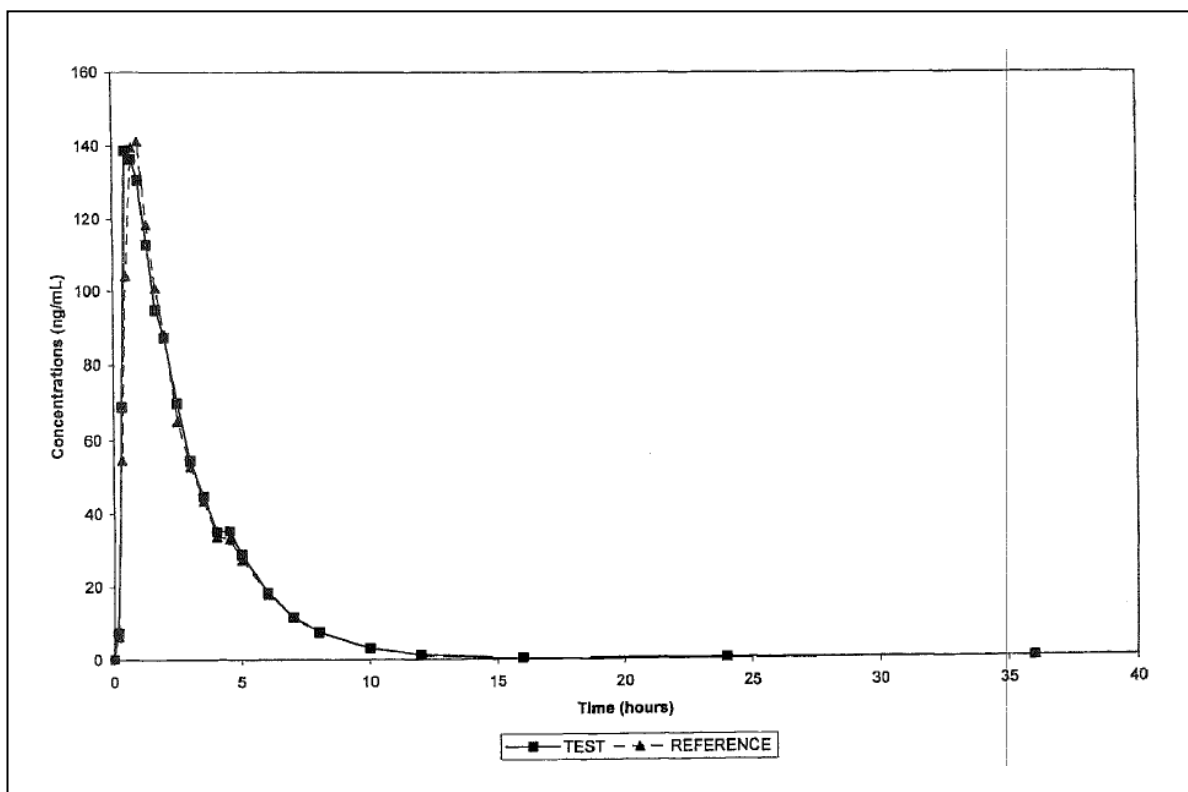
### Hidroclorotiazida:

	Límites teóricos máximos	Límite observados
[AUC <sub>0-∞</sub> ]	80 – 125 %	90.52 – 98.74 %
[AUC <sub>0-t</sub> ]	80 – 125 %	90.66 – 99.18 %
[C <sub>max</sub> ]	80 – 125 %	94.40 – 106.42 %

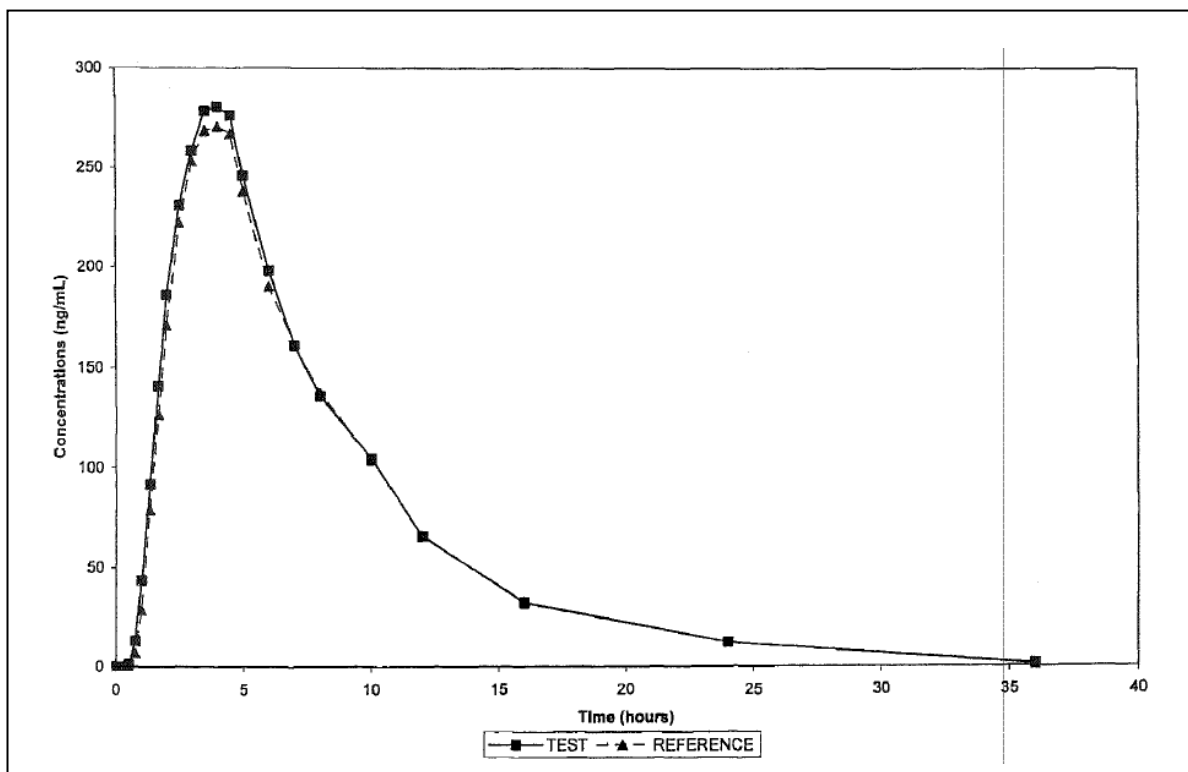
De todo ello se concluye que **Losartan-Hidroclorotiazida KERN PHARMA comprimidos recubiertos EFG y Cozaar<sup>®</sup> plus de Merck Sharp & Dohme de España, S.A.** son medicamentos bioequivalentes.



**Figura 1: Concentraciones medias vs tiempo LOSARTAN**



**Figura 2: Concentraciones medias vs tiempo E3174**



**Figura 3: Concentraciones medias vs tiempo HIDROCLOROTIAZIDA**

