



# Informe Público de Evaluación

## Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento del 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>

Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

CANDESARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/12/2012

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Resumen

Se presenta por procedimiento nacional la solicitud de un nuevo registro de medicamento genérico para Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16/12.5 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16/12.5 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (candesartan e hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Atacand Plus 16/12.5 mg comprimidos, producto de referencia comercializado en España).

La seguridad y la eficacia de candesartan e hidroclorotiazida ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizado con candesartan e hidroclorotiazida y la experiencia tras la comercialización del uso de este medicamento. Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16/12.5 mg comprimidos EFG se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, a parte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente empleados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16/12.5 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

CANDESARTAN//HIDROCLOROTIAZIDA ALTER 16 mg/12.5 mg comprimidos EFG contienen como principio activo CANDESARTAN e HIDROCLOROTIAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

### 2.1. Sustancia Activa

CANDESARTAN e HIDROCLOROTIAZIDA

#### CANDESARTAN

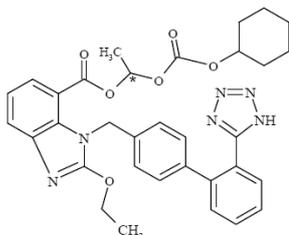
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

INN: *Candesartan cilexetil*

Nombre químico: *1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate.*

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{33}H_{34}N_6O_6$

Masa molecular: 610.7

La sustancia activa, CANDESARTAN si presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

CANDESARTAN es un polvo blanco a blanquecino insoluble en agua e isopropanol, poco soluble en metanol y muy soluble en NaOH 0.1 N.

### - 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.

### - 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

CANDESARTAN 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 tener contacto con alimentos.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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.

## HIDROCLOROTIAZIDA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

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. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Candesartán/Hidroclorotiazida Alter 16 mg/12,5 mg se presenta en forma de comprimidos de color rosa con motas blancas, redondos, de 9,5 mm de diámetro, con ranura en una de las caras

Candesartán/Hidroclorotiazida Alter 32 mg/12,5 mg son comprimidos de color amarillo con motas blancas, oblongos de dimensiones 17,0 mm X 7,5 mm, con ranura en una de las caras.



Candesartán/Hidroclorotiazida Alter 32 mg/25 mg son comprimidos de de color rosa con motas blancas, oblongos de dimensiones 17,0 mm X 7,5 mm, con ranura en una de las caras.

La composición cualitativa es:

CANDESARTAN  
HIDROCLOROTIAZIDA  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
CARMELOSA CALCICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172) (Dosis de 16/12.5 mg y 32/25 mg)  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) (Dosis de 32/12.5 mg)  
CITRATO DE TRIETILO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de PVC/PVDC-ALUMINIO.

### - 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 los 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### - 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

Todos los excipientes empleados presentan monografía en la Ph.Eur. a excepción de los colorantes (Oxido de hierro rojo y amarillo). Se adjuntan certificados analíticos de cada uno de los excipientes del proveedor, así como la declaración de solventes residuales.

Con respecto a los excipientes de origen animal, la lactosa utilizada para la fabricación del medicamento es de origen bovino. En el módulo 3.2.R, se adjunta la declaración del fabricante de lactosa monohidrato, en la que se pone de manifiesto el cumplimiento del producto con la Guía CPMP/BWP/337/02.

### - 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 PVC/PVDC-ALUMINIO. 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 - PVC/PVDC-ALUMINIO

Val. Propuesta: 30 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, candesartan e hidroclorotiazida en la misma forma que el medicamento de referencia Atacand Plus comprimidos. 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 "note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence" CPMP/QWP/EWP/1401/98 el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 32/25 mg

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 32/25 mg es extrapolable a las dosis de 32/12.5 y 16/12.5 mg, ya que se trata de comprimido 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

ITHUEC-CAN-HTZ/11-3. Número EudraCT: 2011-005546-35

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España. C/ Diego de León, nº 62. Madrid.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe SA. 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 AEMPS.

#### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Candesartan Hidroclorotiazida Alter 32/25 mg comprimidos EFG (Laboratorios Alter, España). Número de lote: CDT32HCT25-01. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 12/2014. Contenido: Candesartan: 102.9%. Hidroclorotiazida: 103.0%

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Atacand Plus 32/25 mg comprimidos (AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.). Número de lote: NB207A2. Caducidad: 02/2014. Contenido: Candesartan: 99.1%. Hidroclorotiazida: 100.1%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 16 y 36 años. Fueron tratados 48 sujetos, 48 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Candesartán: 9 horas. Hidroclorotiazida: 8 horas.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de candesartan/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 cálculo 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 candesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	88.16	83.09-93.53
AUC <sub>0-t</sub>	87.68	83.56-91.67

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	112.27	105.70-119.26
AUC <sub>0-t</sub>	102.39	98.76-106.15

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.

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

La eficacia y seguridad de los principios activos candesartan e 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 eficacia y seguridad de los principios activos candesartan e hidroclorotiazida están suficientemente demostradas. El medicamento Candesartan Hidroclorotiazida Alter 16/12.5 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.