



Informe Público de Evaluación

Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 32 mg/25 mg 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⁾

Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 32 mg/25 mg comprimidos EFG

Principio Activo

CANDESARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA

Titular de la autorización de comercialización

PENSA PHARMA, S.A.U

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/03/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 8/12.5, 16/12.5 mg, 32/12.5 y 32/25 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 8/12.5, 16/12.5 mg, 32/12.5 y 32/25 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (hidroclorotiazida y candesartan, en forma de candesartan cilexetilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Atacand Plus, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de hidroclorotiazida y candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 8/12.5, 16/12.5 mg, 32/12.5 y 32/25 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 Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 8/12.5, 16/12.5 mg, 32/12.5 y 32/25 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 32 mg/25 mg Comprimidos EFG contiene como principio activo HIDROCLOROTIAZIDA y CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

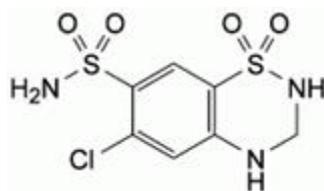
HIDROCLOROTIAZIDA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

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

Estructura:



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

La sustancia activa, HIDROCLOROTIAZIDA si 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 o su última versión.

- Propiedades generales

HIDROCLOROTIAZIDA es un Polvo cristalino, blanco o casi blanco, Muy poco soluble en agua, soluble en acetona, bastante soluble en etanol al 96 %.
Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

HIDROCLOROTIAZIDA 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 la sustancia activa

- 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. Y la información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

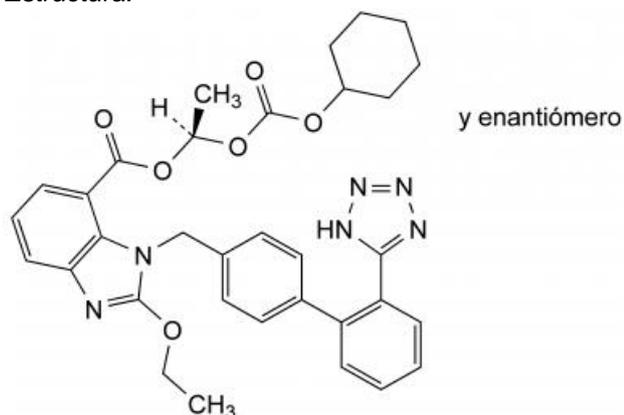
2.2. Sustancia Activa

CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Candesartan cilexetilo
Nombre químico: 2-Etoxi-1-[[2 -(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzoimidazol-7-carboxilato de (1RS)-1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo.

Estructura:



Fórmula molecular: C₃₃H₃₄N₆O₆
Masa molecular: 611
CAS No: 145040-37-5

La sustancia activa, CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO, si 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 o su última versión.

- Propiedades generales

CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, poco soluble en etanol anhidro.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO 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 la sustancia activa.

- 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.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos ranurados oblongos de color naranja.
La composición cualitativa es:

CANDESARTAN CILEXETILO
HIDROCLOROTIAZIDA
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ
CARMELOSA CALCICA
DIETILENGLICOL MONOETIL ETER
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
LACTOSA MONOHIDRATO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en Al-PVC(tratado con PE/PVDC).

- 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.

- 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 compromiso de validar con lotes industriales 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

Uso de excipientes especiales: No aplica.

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto los colorantes oxido de hierro que cumplen especificaciones de USP/NF.

La lactosa es de origen animal y cumple con las directivas relacionadas con la transmisión de BSE.

- 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 Al-PVC(tratado con PE/PVDC). 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 - Al-PVC(tratado con PE/PVDC) - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene los principios activos hidroclorotiazida y candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, en la misma forma que el medicamento de referencia Atacand Plus. 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 dos estudios de bioequivalencia con las dosis de 32/25 mg y 8/12.5 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, 16/12.5, 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

A150-11

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit-2. GVK BIOSCIENCES PVT. LTD. Vedant, Near YMCA Club, S. G. Highway, Ahmedabad-380 051, India.

Centro analítico: Clinical Pharmacology Unit. GVK BIOSCIENCES PVT. LTD. 7th Floor, Swarna Jayanthi Commercial Complex Ameerpet, Hyderabad . 500 038, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica. 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 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Candesartan / Hidroclorotiazida 8 mg/12,5 mg comprimidos (Laboratorios Liconsa S.A., España). Número de lote: DG1100494. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 02/2012. Contenido: Candesartan cilexetil: 102.8%; Hidroclorotiazida: 101.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg comprimidos (Astra Zeneca, Alemania). Número de lote: NC861B1. Caducidad: 02/2014. Contenido: Candesartan cilexetil: 99.3%; HCTZ: 99.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 90 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años y se dividieron en dos grupos. En el primer grupo fueron tratados 70 sujetos, 63 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por incumplimiento del protocolo, uno por razones personales y cuatro por acontecimientos adversos (en tres ocasiones fue por vómitos antes de 2 veces la mediana de Tmax y según protocolo los sujetos se retiran del análisis estadístico y farmacocinético). El otro presentó dolor de garganta y fiebre.

El segundo grupo está formado por 20 sujetos y todos fueron tratados y completaron el estudio empleándose 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

10 días.

4.3.1.7. Semivida

Candesartan: 9 horas

Hidroclorotiazida: 8 horas.

4.3.1.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	88.02	81.91-94.59
AUC _{0-t}	95.12	88.70-101.99

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 hidroclorotiazida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	101.7	95.63-108.16
AUC _{0-t}	100.8	93.58-107.03

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

A151-11

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Unit-2. GVK BIOSCIENCES PVT. LTD. Vedant, Near YMCA Club, S. G. Highway, Ahmedabad-380 051, India.

Centro analítico: Clinical Pharmacology Unit. GVK BIOSCIENCES PVT. LTD. 7th Floor, Swarna Jayanthi Commercial Complex Ameerpet, Hyderabad . 500 038, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica. 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Candesartan / Hidroclorotiazida 32mg/25mg comprimidos (Laboratorios Liconsa S.A., España). Número de lote: DG1100438. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 02/2012. Contenido: Candesartan ciclexetilo: 102.0%; Hidroclorotiazida: 98.7%

4.3.2.4. Formulación de referencia

Atacand Plus 32mg/25mg comprimidos (Astra Zeneca, Alemania). Número de lote: NA197B2. Caducidad: 01/2014. Contenido: Candesartan ciclexetilo: 99.7%; Hidroclorotiazida: 98.9%

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 90 sujetos en dos grupos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años. En el primer grupo fueron tratados 40 sujetos, 38 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En el segundo grupo hubo 50 sujetos y completaron el estudio 48 sujetos. De los cinco sujetos que no acabaron el estudio, en 3 casos fue porque no se presentaron en el periodo II, en un caso por motivos personales y en otro debido a efectos adversos.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

Candesartan: 9 horas.
Hidroclorotiazida: 8 horas.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de candesartan 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. 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 candesartan se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	89.10	84.32-94.14
AUC _{0-t}	92.69	89.06-96.46

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 hidroclorotiazida se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	99.07	95.02-103.28
AUC _{0-t}	98.28	95.62-101.01

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 candesartan, en forma de candesartan cilexetilo están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 hidroclorotiazida y candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Candesartan / Hidroclorotiazida Pensa 8/12.5, 16/12.5 mg, 32/12.5 y 32/25 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.