



Informe Público de Evaluación

Candesartan Tarbis 16 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 Tarbis 16 mg comprimidos EFG

Principio Activo

CANDESARTAN

Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/05/2015

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 Candesartan Tarbis 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Candesartan Tarbis 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (candesartan, en forma de candesartan cilexetilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Atacand 8, 16 y 32 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de 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 Tarbis 8, 16 y 32 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 Tarbis 8, 16 y 32 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

Candesartan Tarbis 16 mg comprimidos EFG contiene como principio activo CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

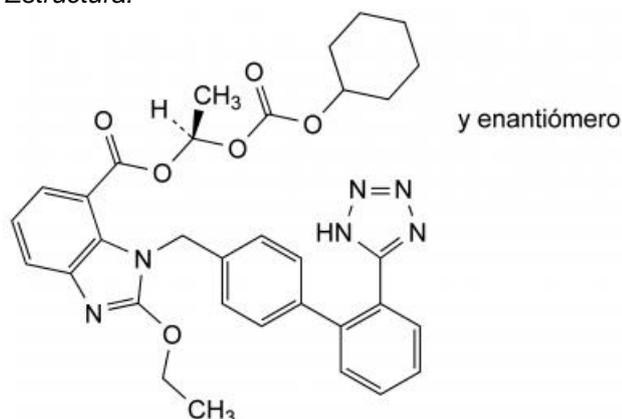
CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por dos procesos de fabricación, mediante dos procedimientos uno CEP y otro ASMF.

- Nomenclatura

INN: candesartán cilexetilo
Nombre químico: -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.

ASMF

- 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

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

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, 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

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

CEP

- Fabricación

- Control de la sustancia activa

Todos los aspectos de fabricación y control de LA SUSTANCIA ACTIVA están avalados por el Certificado de Idoneidad emitido por EDQM.

- Envase /cierre

- Estabilidad

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

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: son comprimidos de color rosa, cilíndricos y ranurados.

La composición cualitativa es:

CANDESARTAN CILEXETILO
ALMIDON DE MAIZ
DIETILENGLICOL MONOETIL ETER
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
LACTOSA MONOHIDRATO
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en aluminio/PVC.

- 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 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 contiene

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto óxido de hierro rojo que cumple USP/NF.

La lactosa es de origen animal y aportan declaraciones sobre cumplimiento con normativas europeas sobre riesgo de transmisión de EEB.

- 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 aluminio/PVC. 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 - aluminio/PVC - 7,14,15,20,28,30,50,50x1(single dose),56,98,98x1(single dose),100, 300 comp

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, candesartan, en forma de candesartan cilexetilo en la misma forma que el medicamento de referencia Atacand. 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 ⁶Guideline 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 32 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 32 mg es extrapolable a las dosis de 8 y 16 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

CDS-BESD-04-LSA/09

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Hospital of the Ministry of Health of the República de Moldavia+, Chisinau.

Centro analítico: LIN LAB INTERNATIONAL SRL, Bucharest, Rumania.

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 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Candesartan 32 mg comprimidos (Liconsal, SA). Número de lote: DG0900038. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 01/2010. Contenido: 101.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Atacand 32 mg comprimidos (Astra Zeneca, Spain). Número de lote: A930. Caducidad: 04/2010. Contenido: 97.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 32 sujetos, 32 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

12 días.

4.3.1.7. Semivida

9 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de candesartan 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:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	99.88	87.04-114.63
AUC _{0-t}	100.32	91.01-110.59

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_{max}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, 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 candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Candesartan Tarbis 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.