



# Informe Público de Evaluación

## Candesartan Montvel 32 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Candesartan Montvel 32 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

CANDESARTAN

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

19/07/2017

### 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 del medicamento genérico Candesartan Montvel 4, 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Candesartan Montvel 4, 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 4, 8, 16 y 32 mg comprimidos que fue autorizado 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 Montvel 4, 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 Montvel 4, 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG 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

Candesartan Montvel 32 mg comprimidos EFG contiene como principio activo CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

### 2.1. Sustancia Activa

CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO

La calidad se encuentra avalada por CEPs. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

Para el candesartan la información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM. En relación al periodo de recontrol el fabricante de la sustancia activa presenta resultados de estabilidad que avalarían el periodo de recontrol propuesto.

### 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos sin recubrir de color amarillo, biconvexos, redondeados [10 mm de diámetro] marcados con %b+ y %4+ separados por una ranura en una cara del comprimido y lisos por la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

CANDESARTAN CILEXETILO  
CARMELOSA CALCICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
LACTOSA MONOHIDRATO  
METASILICATO DE ALUMINIO Y MAGNESIO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
PROPILENGLICOL

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en Bote de HDPE y 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur a excepción de Metasilicato de aluminio y magnesio y del óxido de hierro amarillo que cumplen la USP. Para la lactosa se presenta declaración en la que se indica que es apta para el consumo humano.

### - 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 Bote de HDPE y blisters de 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 el producto.

### - 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 - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 14 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 56 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 90 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 98 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 500 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Bote - Bote de HDPE - 30 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Bote - Bote de HDPE - 90 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Bote - Bote de HDPE - 500 comprimidos  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, candesartan, en la misma forma de candesartan cilexetilo 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 %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 8 y 32 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 32 mg es extrapolable a la dosis de 16 mg y el estudio realizado con la dosis de 8 mg es extrapolable a la dosis de 4 mg (la dosis de 2 mg no se solicita puesto que no está autorizada en España) ya que se trata de comprimidos con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante cuyos perfiles de disolución son similares. La farmacocinética de candesartan es lineal (aumento del AUC dosis-proporcional

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

303-11

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Unit AXIS Clinicals Limited 1-12111, Miyapur Hyderabad-500 049, India.

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited 1-12111, Miyapur, Hyderabad-S00049, India.

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 cilexetil 2x8 mg comprimidos (Aurobindo Pharma Ltd., India). Número de lote: CESA11002. Tamaño del lote: 180.000. Caducidad: 05/2013. Contenido: 100.1%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Amias 8x2 mg comprimidos (Takeda Ltd UK). Número de lote: 21300. Caducidad: 07/2012. Contenido: 99.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 34 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 34 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos no se personaron al inicio del periodo II.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

9 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
$C_{max}$	108.08	98.70-119.44
AUC <sub>0-t</sub>	100.30	93.67-107.4

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

394-11

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Unit AXIS Clinicals Limited 1-12111, Miyapur Hyderabad-500 049, India

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited 1-12111, Miyapur, Hyderabad-S00049, India.

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.

#### 4.3.2.2. 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 cilexetil 32 mg comprimidos (Aurobindo Pharma Ltd., India). Número de lote: CNSB11002. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 05/2013. Contenido: 99.6%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Amias 32 mg comprimidos (Takeda Ltd UK). Número de lote: 22251. Caducidad: 10/2012. Contenido: 100.4%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y 30 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Seis sujetos no se personaron al inicio del periodo II y un sujeto abandonó a las 24 horas del periodo II y sí fue incluido en el análisis farmacocinético y estadístico.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

10 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

9 h.

#### 4.3.2.8. 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).

#### 4.3.2.9. 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	102.95	92.33-114.80
AUC <sub>0-t</sub>	90.78	83.20-99.05

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 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 del principio activo candesartan, en forma de candesartan cilexetilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Candesartan Montvel 4, 8, 16 y 32 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.