

Informe Público de Evaluación

CANDESARTAN COMBIX 32MG 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 COMBIX 32MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

CANDESARTAN

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

08/10/2024

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 Combix 32 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Candesartan Combix 32 mg comprimidos tiene 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, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Candesartan Combix 32mg comprimidos EFG, 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 Combix 32 mg comprimidos se solicita como medicamento genérico 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 Combix 32 mg comprimidos son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento CANDESARTAN COMBIX 32 MG COMPRIMIDOS EFG, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 32 mg de CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 32 mg.

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

El medicamento se acondiciona en blísteres de Aluminio-Aluminio o de PVC/PVDC-Aluminio.

2.1. Sustancia Activa-CANDESARTAN CILEXETILO

Hay dos proveedores de sustancia activa, en un caso la calidad está avalada por procedimiento ASMF y en el otro por procedimiento CEP

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

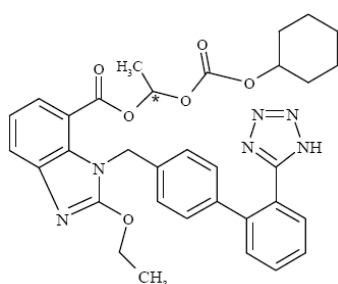
Nomenclatura

INN: CANDESARTAN, en forma de CANDESARTAN CILEXETILO

Número CAS: [145040-37-5]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 610.7g/mol

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

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o blanquecino. Soluble en cloruro de metileno y acetona e insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

ASMF

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

CEP

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

ASMF

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

CEP

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

ASMF

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

CEP

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

ASMF

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

CEP

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Dosis: 32 mg

Aspecto: Comprimidos sin recubrimiento, redondos, biconvexos, de color rosa claro a rojo pálido, con una ranura en ambas caras. Los comprimidos tienen un diámetro de aproximadamente 9,52 mm.

Composición cualitativa:

CANDESARTAN CILEXETILO

ALMIDON DE MAIZ

CELULOSA MICROCRISTALINA

EDETATO DE DISODIO

ESTEARATO DE CALCIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

HIPROMELOSA 2910

LACTOSA MONOHIDRATO

OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)

Envase: blísteres de Aluminio-Aluminio o de PVC/PVDC-Aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Los comprimidos cumplen el ensayo de divisibilidad de Ph. Eur.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se presenta certificado que avala el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de Aluminio-Aluminio o de PVC/PVDC-Aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años.

Condiciones de almacenamiento: Conservar por debajo de 30°C.

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 "Guideline 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

No aplica.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio PK-09-184: dosis de 32 mg, ayunas.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Bio Evaluation Centre, Torrent Pharmaceuticals Ltd. Village – Bhat Dist - Gandhinagar, Gujarat, 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 200 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Candesartan cilexetil 32 mg comprimidos (Torrent Pharmaceuticals Ltd, India). Número de lote: BF019002. Tamaño del lote: 150.000 comprimidos. Caducidad: 08/2011. Contenido: 99.9%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Atacand 32 mg comprimidos (AstraZeneca GmbH, Alemania). Número de lote: IH1874BI. Caducidad: 07/2010. Contenido: 99.1%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 43 años. Fueron tratados 26 sujetos, pero 25 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto 9 se retiró voluntariamente del estudio antes del comienzo del periodo 2.

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

9 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de candesartan en plasma se ha empleado LC-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:

PK Parameters [N= 25]	90% Confidence Interval (Lower limit-Upper limit)	Geometric LSM Ratio (%) (Test/Reference)	Intra Subject CV%
Ln(C_{max})	94.25 - 118.05	105.48	23.51
Ln(AUC(0-t))	90.20 -111.08	100.10	21.70

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 están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se consideran adecuados 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Candesartan Combix 32 mg comprimidos EFG están suficientemente demostradas. El medicamento Candesartan Combix 32 mg comprimidos ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.