



Informe Público de Evaluación

Sagilen 1 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⁾

Sagilen 1 mg comprimidos EFG

Principio Activo

RASAGILINA

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/10/2015

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 del medicamento genérico Sagilen 1 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sagilen 1 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo rasagilina, en forma de rasagilina tartrato y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Azilect 1 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de rasagilina, en forma de rasagilina mesilato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Sagilen 1 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, 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 Sagilen 1 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

Sagilen 1 mg comprimidos EFG contiene como principio activo RASAGILINA, en forma de RASAGILINA TARTRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

RASAGILINA, en forma de RASAGILINA TARTRATO

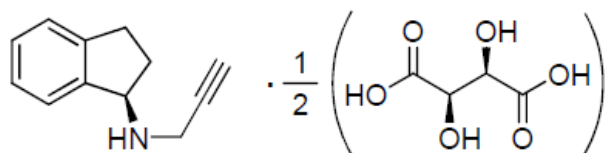
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Rasagilina tartrato

Nombre químico: (R)-N-(prop-2-ynyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amine (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid salt 2:1

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₄H₁₆NO₃ (C₁₂H₁₃N x 0.5 C₄H₆O₆)

Masa molecular: 246.28

CAS No: 136236-52-7

La sustancia activa, RASAGILINA, en forma de RASAGILINA TARTRATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

RASAGILINA, en forma de RASAGILINA TARTRATO es un polvo blanco cristalino blanco, soluble en agua, bastante soluble en metanol y prácticamente insoluble en tolueno.

- 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

RASAGILINA, en forma de RASAGILINA TARTRATO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garanticen 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.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:
RASAGILINA TARTRATO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de Al/Al.

- 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 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

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

- 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 blísters de Al/Al. 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/Al - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blister - Al/Al - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blister - Al/Al - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blister - Al/Al - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blister - Al/Al - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blister - Al/Al - 112 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

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

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, rasagilina, en forma de rasagilina tartrato mientras que el medicamento de referencia Azilect, contiene rasagilina en forma de mesilato. La diferencia entre la sal tartrato y mesilato se considera que no afecta a la eficacia y seguridad si se demuestra bioequivalencia. 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 1 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

1767

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U Encuny, n.22, 08038 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 autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.1.2. Diseño del estudio

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

4.2.1.3. Formulación del test

Rasagilina 1 mg comprimidos (Genepharma, Grecia). Número de lote: DRS-02-1 (Alu). Tamaño del lote: 200.000. Caducidad: 02/2015. Contenido: 101.9%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Azilect 1 mg comprimidos (Teva, Francia). Número de lote: R87184. Caducidad: 02/2016. Contenido: 99.3%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 46 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 46 sujetos, 45 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por efectos adversos antes del periodo II.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

0.6-2 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de rasagilina 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).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.10. 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}	99.18	86.46-109.95
AUC _{0-t}	99.44	94.66-104.46

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.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo rasagilina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. La eficacia y seguridad de las sales tartrato y mesilato se considera semejantes por haberse demostrado bioequivalencia entre ellas. 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.

4.4. 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 rasagilina, en forma de rasagilina mesilato, están suficientemente demostradas. El medicamento Sagilen 1 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.