



Informe Público de Evaluación

Diazepam Qualigen 5 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⁾

Diazepam Qualigen 5 mg comprimidos EFG

Principio Activo

DIAZEPAM

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

23/11/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. PSICÓTROPOS

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Diazepam Qualigen 5 y 10 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Diazepam Qualigen 5 y 10 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (diazepam) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Valium 5 y 10 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de diazepam se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Diazepam Qualigen 5 y 10 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 Diazepam Qualigen 5 y 10 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

DIAZEPAM QUALIGEN 5 mg comprimidos EFG contiene como principio activo DIAZEPAM presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

DIAZEPAM

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

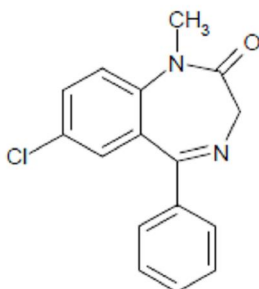
INN: Diazepam

Nombre químico:

*7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (EuPh)

*7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (USP)

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{16}H_{13}ClN_2O$

Masa molecular: 284.8

CAS No: [439-14-5]

La sustancia activa, DIAZEPAM 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.

- Propiedades generales

DIAZEPAM es un polvo blanco o casi blanco cristalino, muy ligeramente soluble en agua y soluble en etanol 96 %.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

- 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

DIAZEPAM se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por el CEP.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

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

2.2. Sustancia Activa

DIAZEPAM

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

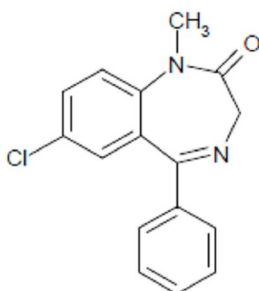
INN: Diazepam

Nombre químico:

*7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (EuPh)

*7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (USP)

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃ClN₂O

Masa molecular: 284.8

CAS No: [439-14-5]

La sustancia activa, DIAZEPAM presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

DIAZEPAM es un polvo blanco o casi blanco cristalino, muy ligeramente soluble en agua y soluble en etanol 96 %.

- 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

DIAZEPAM 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 tener contacto con alimentos.

- 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.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos planos, biselados, de 5 mm de diámetro con la inscripción $\frac{5}{m}$ inscrito en un lado y ranurados por el otro.

La composición cualitativa es:

DIAZEPAM
ALMIDON DE MAIZ
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en PVC-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 comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

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 expediente 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

Cada comprimido contiene 46,45 mg de lactosa monohidrato y 8,2 mg de almidón de maíz. Alguno de los excipientes utilizados es de calidad Ph. Eur., del otro se remite su composición porcentual, cuyos componentes son también de calidad Ph. Eur. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- 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 PVC-Aluminio. 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 - PVC-Aluminio - 25 comprimidos

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 diazepam en la misma forma que el medicamento de referencia Valium. 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 10 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a la dosis de 5 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

LESVIDIAZE/13/BQ-2 (CRO code: DZP-BESD-02-LLV/14). EudraCT number 2013-002779-16)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res- Clinical center. Cumparatura, Suceava County, DN2, 727046, Rumanía

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor Str, 050853 Bucarest, Rumanía

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

Diazepam 10 mg comprimidos (Laboratorios Lesvi, España). Número de lote: GAL14028C. Tamaño del lote: 333.333. Caducidad: 11/2014. Contenido: 100.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Valium 10 mg comprimidos (Roche Pharma, España). Número de lote: E0048E1. Caducidad: 07/2018. Contenido: 100.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 44 sujetos, 43 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Una

voluntaria fue retirada del estudio por dar positivo en el test de embarazo antes de la administración del periodo II.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

21 días.

4.3.1.7. Semivida

48 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de diazepam 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}	92.45	86.25-99.11
AUC_{0-72}	103.18	100.28-106.18

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 diazepam 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 diazepam están suficientemente demostradas. Los medicamentos Diazepam Qualigen 5 y 10 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.