



Informe Público de Evaluación

ANAGRELIDA BINOMIL 0.5 MG CAPSULAS DURAS

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⁾

ANAGRELIDA BINOMIL 0.5 MG CAPSULAS DURAS

Principio Activo

ANAGRELIDA

Titular de la autorización de comercialización

J. URIACH Y COMPAÑIA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

17/11/2017

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Anagrelida Binomil 0,5 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Anagrelida Binomil 0,5 mg cápsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (anagrelida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Xagrid, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de anagrelida, en forma de anagrelida hidrocloreuro monohidrato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Anagrelida Binomil 0,5 mg cápsulas duras 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 Anagrelida Binomil 0,5 mg cápsulas duras 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

ANAGRELIDA BINOMIL 0.5 MG CAPSULAS DURAS contiene como principio activo ANAGRELIDA, en forma de ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

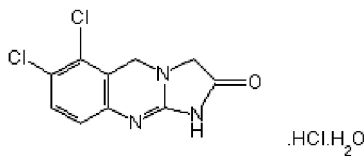
ANAGRELIDA, en forma de ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

NN: Anagrelide Hydrochloride

Nombre químico: 6,7-dichloro 1,5-dihydroimidazo[2,1-b] quinozolin-2(3H)-one hydrochloride monohydrate

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₀H₇Cl₂N₃O.HCl.H₂O

Masa molecular: 310.56 g/mol

CAS No: 823178-43-4

La sustancia activa, ANAGRELIDA, en forma de ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

ANAGRELIDA, en forma de ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO es un polvo blanco a blanquecino cristalino, presenta baja solubilidad prácticamente en la mayoría de los solventes.

- 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

ANAGRELIDA, en forma de ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO 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.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas duras de color blanco.

La composición cualitativa es:

ANAGRELIDA HIDROCLORURO MONOHIDRATO
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSPOLIDONA
ESTEARATO DE MAGNESIO
GELATINA DURA
LACTOSA ANHIDRA
LACTOSA MONOHIDRATO
POVIDONA K 30

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad para niños y desecante.

- 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., a excepción de las cápsulas de gelatina que se controlan de acuerdo con las especificaciones y métodos del fabricante de las mismas.

A excepción de la lactosa y de la gelatina, ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para las lactosas se presenta certificado en el que se indica que es apta para el consumo humano y para la gelatina se presenta certificado de ausencia de riesgo de TSE.

- 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 Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad para niños y desecante. 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:

Frasco - Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad para niños y desecante - 100 capsulas

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, anagrelida, en forma de anagrelida hidrocloreuro monohidrato en la misma forma que el medicamento de referencia Xagrid. 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 0.5 mg.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

AAD-P4-466: Estudio de dosis única (0.5 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

AAD-P4-466

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor, 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.

4.3.1.2. 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

Anagrelida 0,5 mg cápsulas duras (J Uriach y Compañía, S.A., Spain for Galenicum Health, S.L., España). Número de lote: I001. Tamaño del lote: 200.000 cápsulas. Caducidad: 10/2014. Contenido: 98.72%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Xagrid 0.5 mg hard capsule (Wasdell Packaging Limited, UK). Número de lote: AA2671A/2. Caducidad: 01/2017. Contenido: 100.76%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 72 años. Fueron tratados 38 sujetos, 33 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

1.3 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de anagrelida 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:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.41	90.85-110.99
AUC_{0-t}	102.04	94.54-110.14

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 anagrelida, en forma de anagrelida hidrocloreuro monohidrato 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 anagrelida, en forma de anagrelida hidrocloreuro monohidrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Anagrelida Binomil 0,5 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.