



# Informe Público de Evaluación

## Aripiprazol Qualigen 10 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>

Aripiprazol Qualigen 10 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

ARIPIIPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/11/2014

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Aripiprazol Qualigen 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Aripiprazol Qualigen 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Abilify 5, 10, 15 y 30 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de aripiprazol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Aripiprazol Qualigen 5, 10 y 15 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 Aripiprazol Qualigen 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Aripiprazol Qualigen 10 mg comprimidos EFG contiene como principio activo ARIPIPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

#### ARIPIPRAZOL

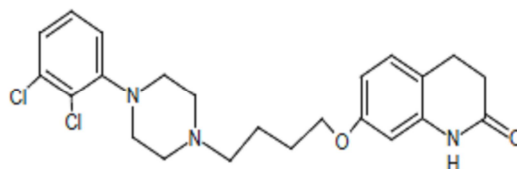
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

INN: Aripiprazol

Nombre químico: 7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>23</sub> H<sub>27</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub>

Masa molecular: 448,39

CAS No: 129722-12-9

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

### - Propiedades generales

ARIPIPRAZOL es un polvo blanco o casi blanco cristalino, ligeramente higroscópico, prácticamente insoluble en agua, soluble en diclorometano y muy poco 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

ARIPIPRAZOL 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 y tener contacto con alimentos.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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: Comprimido de color blanco, oblongo y biconvexo

La composición cualitativa es:

ARIPIPRAZOL  
ALMIDON DE MAIZ  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPOLIDONA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blister 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 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur.

*Presentan documentación del proveedor de Lactosa que avala la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.*

### - 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 BLISTER 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 - 56 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 49 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 98 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 14 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo aripiprazol en la misma forma (aripiprazol base) que el medicamento de referencia Abilify. 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 5 y 10 mg porque la dosis de 5 mg no es proporcional a la de 10 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a las dosis de 15 y 30 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

A135-13

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: GVK BIOSCIENCES PVT. LTD Clinical Pharmacology Unit-2. Vedant, Near YMCA Club, S. G. Highway, Ahmedabad-380 051, India.

Centro analítico: GVK BIOSCIENCES PVT. LTD Clinical Pharmacology Unit. 1<sup>st</sup> & 7th Floor, Swarna Jayanthi Commercial Complex Ameerpet, Hyderabad . 500 038, 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

Aripiprazol 10 mg comprimidos (Laboratorios Lesvi, S.L.). Número de lote: GAL13108. Tamaño del lote: 275.000. Caducidad: 04/2014. Contenido: 98.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify10 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical, S.A.). Número de lote: 3C81792. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 58 años. Fueron tratados 48 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Nueve sujetos fueron eliminados porque vomitaron antes de 2 veces la mediana de Tmax y cuatro abandonaron por motivos personales.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

35 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

75 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de aripiprazol 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

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
$C_{max}$	98.11	90.24-106.66
AUC <sub>0-72</sub>	99.47	94.25-104.97

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  $T_{max}$ .

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

A134-13

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: GVK BIOSCIENCES PVT. LTD Clinical Pharmacology Unit-2. Vedant, Near YMCA Club, S. G. Highway, Ahmedabad-380 051, India.

Centro analítico: GVK BIOSCIENCES PVT. LTD Clinical Pharmacology Unit. 1<sup>st</sup> & 7th Floor, Swarna Jayanthi Commercial Complex Ameerpet, Hyderabad . 500 038, 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

Aripiprazol 5 mg comprimidos (Laboratorios Lesvi, S.L.). Número de lote: GAL13106. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 09/2014. Contenido: 100.6%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Abilify 5 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical, S.A.). Número de lote: 3D77004. Caducidad: 10/2015. Contenido: 100%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 60 años. Fueron tratados 48 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y 39 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró por razones personales, otro fue eliminado por efectos adversos, tres por vomitar antes de 2 veces la mediana de T<sub>max</sub> y otros dos por no personarse en el periodo 2. Además dos sujetos fueron eliminados del análisis final puesto que presentaron valores pre-dosis superiores al 5% de C<sub>max</sub>.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

35 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

75 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de aripiprazol 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

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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub>	107.74	99.05-117.18
AUC <sub>0-72</sub>	105.76	99.44-112.48

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo aripiprazol 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 pueden demostrar 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 aripiprazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Aripiprazol Qualigen 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.