



Informe Público de Evaluación

Aripiprazol Montvel 15 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⁾

Aripiprazol Montvel 15 mg comprimidos EFG

Principio Activo

ARIPIIPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

17/11/2014

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

⁽¹⁾ 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 del medicamento genérico Aripiprazol Montvel 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Aripiprazol Montvel 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Abilify, que fue autorizado 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 Montvel 5, 10 y 15 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 Aripiprazol Montvel 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Aripiprazol Montvel 15 mg comprimidos EFG contiene como principio activo ARIPIPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

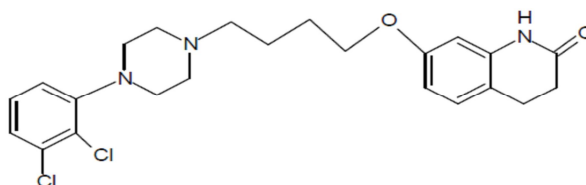
ARIPIPRAZOL Fabricante 1

La calidad de la sustancia activa ASMF

- Nomenclatura

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

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂
Masa molecular: 448,38
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.

- 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. Sustancia Activa

ARIPIPRAZOL Fabricante 2

La calidad de la sustancia activa ASMF

- Nomenclatura

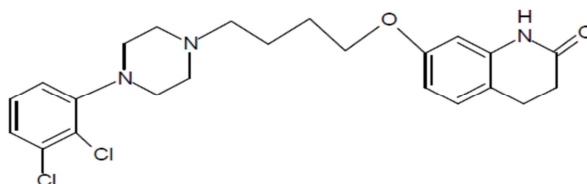
INN:

Aripiprazole

Nombre químico:

7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-one

Estructura:



Fórmula molecular:

C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

Masa molecular:

448,4

CAS No:

129722-12-9

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

- Propiedades generales

ARIPIPAZOL son cristales o un polvo cristalino blanco o blanquecino, ligeramente higroscópico, soluble en diclorometano, muy poco soluble en etanol (96%), prácticamente insoluble en agua.

- 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

ARIPIPAZOL 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 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.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos de color amarillo claro, redondos y planos, con borde biselado, grabados con 5+ sobre una cara y liso en la otra cara.

La composición cualitativa es:

ARIPIPAZOL
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPILCELULOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blister OPA/AI/PVC/AI.

- 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. / USP-NF y habituales para esta forma farmacéutica.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de la 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 dossier incluye datos de validación y compromiso de validar con lotes industriales los tres primeros lotes de cada dosis, 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. y USP-NF.

El proveedor de lactosa certifica la ausencia de 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 OPA/AI/PVC/AI. 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:

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 98 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 14 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 15 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 28 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 49 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 56 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 36 meses
Val. Abrir: --
Val. Rec.: --
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 7 comprimidos (7x1; blister unidosis)

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 14 comprimidos (14x1; blister unidosis)

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 28 comprimidos (28x1; blister unidosis)

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 56 comprimidos (56x1; blister unidosis)

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 98 comprimidos (98x1; blister unidosis)

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

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 aripiprazol en la misma forma 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 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 y 15 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. Los estudios de bioequivalencia se deben realizar con las dosis de 10 mg por problemas de seguridad, tal y como se describe en las recomendaciones específicas de la FDA para aripiprazol.

4.3. Estudios Clínicos

1. DEV851804-1ARI08: Estudio piloto de dosis única (10 mg) en ayunas con voluntarios sanos que no se describe en este informe puesto que se realizó con el fin de optimizar las condiciones del ensayo para los siguientes estudios de bioequivalencia.
2. DEV851804-2ARI09: Estudio pivotal de dosis única (10 mg) en ayunas con voluntarios sanos.
3. ARIPIIR1U13EU: Estudio pivotal de dosis única (10 mg) en ayunas con voluntarios sanos. Este estudio es una repetición del anterior puesto que fue realizado antes de que saliese la nueva versión de la guía de validación de métodos analíticos y le faltaban una serie de requisitos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

DEV851804-2ARI09

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1100 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3H5

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). 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 (ratiopharm India Pvt. Ltd, Goa-India, para ratiopharm GmbH, Germany). Número de lote: V0360802D. Tamaño del lote: 110.000 comprimidos. Caducidad: 11/2009. Contenido: 103%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify 10 mg comprimidos (Bristol-Myers Squibb S.r.l., Italy). Número de lote: 7M20906. Caducidad: 07/2010. Contenido: 101.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Diez sujetos (001, 005, 010, 022, 024, 028, 036, 043, 059 y 060) fueron retirados del estudio debido a emesis, otros 5 sujetos retiraron su consentimiento (007, 012, 040, 041 y 042) y tres sujetos (008, 030 y 048) fueron retirados por el psicólogo debido a razones de seguridad. El sujeto 018 fue retirado por dar positivo en el test de opiáceos y el sujeto 045 fue retirado del estudio por falta de colaboración.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

5 semanas.

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), salvo por la ausencia del efecto matriz y del %uncurrred sample reanalysis+.

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}	88.50	81.63-95.95
AUC _{0-t}	99.46	96.60-102.41

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

ARIPPIR1U13EU

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6.

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7.

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 Ratiopharm 10 mg comprimidos (Tevapharm India Private Ltd., Goa, India). Número de lote: 1130758. Tamaño del lote: 110.000 comprimidos. Caducidad:08/2015. Contenido: 99.1%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Abilify 10 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Reino Unido). Número de lote: 3F73921. Caducidad: 03/2016. Contenido: 99.2%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 80 sujetos (11 en el grupo 1, 31 en el grupo 2 y 38 en el grupo 3), con edades comprendidas entre 45 y 60 años. Fueron tratados 80 sujetos, 73 sujetos (10 en el grupo 1, 30 en el grupo 2 y 33 en el grupo 3) completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los sujetos 04, 46, 52, 56 y 72 abandonaron el estudio en el periodo I debido a acontecimientos adversos y los sujetos 15 y 50 se retiraron del estudio en el periodo I por motivos personales.

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_{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}	106.56	101.80-108.42
AUC _{0-t}	105.06	99.22-114.45

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 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 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 aripiprazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Aripiprazol Montvel 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.