



# Informe Público de Evaluación

## ARIZOL FLAS 15 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 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 (1)

ARIZOL FLAS 15 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG

### Principio Activo

ARIPIPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

03/12/2014

### 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 de los medicamentos genéricos Arizol Flas 10, 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Arizol Flas 10, 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Abilify 10, 15 y 30mg comprimidos bucodispersables, 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. Arizol Flas 10, 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables 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 Arizol Flas 10, 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

ARIZOL FLAS 15 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG contiene como principio activo ARIPIPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE.

### 2.1. Sustancia Activa

#### ARIPIPRAZOL

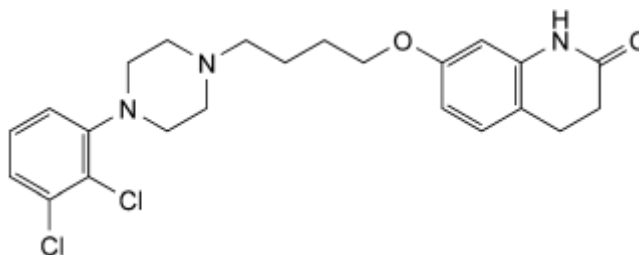
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Aripiprazol

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

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

Masa molecular: 448.4

CAS No: 129722-12-9

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

### - Propiedades generales

ARIPIPRAZOL se presenta como cristales o polvo cristalino de color blanco o blanquecino, prácticamente insoluble en agua, soluble en metilén cloruro 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 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: Comprimido redondo de color amarillo, grabado con un  $\neq$ 5qen una cara y plano en la otra.

La composición cualitativa es:

ARIPIPRAZOL  
AROMA DE VAINILLA  
ASPARTAMO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en blíster 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., excepto aroma y colorante 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

Uso de excipientes especiales: Ninguno.

Excipientes de declaración obligatoria: Aspartamo, Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., excepto aroma y colorante.

Excipientes de origen animal: LACTOSA MONOHIDRATO. Presentan certificados que avalan 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 blíster 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 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 - Al/Al - 14 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 30 meses

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

Blister - Al/Al - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 30 meses

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

Blister - Al/Al - 49 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 30 meses

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 bucodispersable 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 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 las dosis de 15 y 30 mg, ya que se trata de comprimidos bucodispersables con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricados 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

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

A138-13

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: GVK Biosciences. Clinical Pharmacology Unit 1st & 7<sup>th</sup> 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 sin agua. Se utilizaron 20 mL de agua para humedecerse la boca, previo a la dosificación de los comprimidos bucodispersables.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Arizol Flas 10 mg comprimidos bucodispersables (Rontis Hellas S.A., Grecia, fabricado para PharOs). Número de lote: TB131201. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2014. Contenido: 101.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify 10 mg comprimidos bucodispersables (Bristol-Myers Squibb S.r.l., Italia fabricado para Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., UK). Número de lote: 2L71614. Caducidad: 03/2015. Contenido: 96.5%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 60 años. Fueron tratados 28 sujetos, 26 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados del estudio por vómitos anteriores a 2 veces la mediana de T<sub>max</sub>, según se describía en protocolo.

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
$C_{max}$	103.83	95.95-112.36
AUC <sub>0-72</sub>	106.01	101.44-110.79

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 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 aripiprazol, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Arizol Flas 10, 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.