



# Informe Público de Evaluación

## IMATINIB HIBREL 400 mg comprimidos recubiertos con película 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>

IMATINIB HIBREL 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

IMATINIB

### Titular de la autorización de comercialización

TELSTAR S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

23/01/2014

### 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 Imatinib Hibrel 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Imatinib Hibrel 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (imatinib, en forma de imatinib mesilato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Glivec 100 mg cápsulas duras (ya que las distintas formas orales de liberación inmediata se consideran la misma forma farmacéutica según la normativa europea).

La seguridad y la eficacia de imatinib, en forma de imatinib mesilato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Imatinib Hibrel 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película 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 Imatinib Hibrel 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

IMATINIB HIBREL 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO

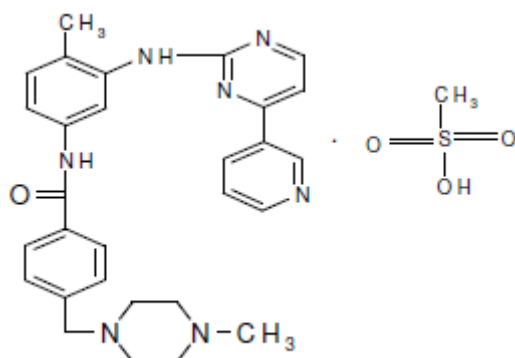
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Imatinib Mesylate

*Nombre químico:* 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]aminophenyl]benzamide methanesulfonate salt

*Estructura:*



*Fórmula molecular:*  $C_{29}H_{31}N_7O_3CH_3SO_3H$   
*Masa molecular:* 589.7 (mesylate); 493.6 (free base)  
*CAS No:* 220127-57-1 (free base: 152459-95-5)

La sustancia activa, IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, muy soluble en agua, ligeramente higroscópico.

#### - 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

IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO 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:

IMATINIB HIBREL 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo IMATINIB,

en forma de IMATINIB MESILATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

La composición cualitativa es:

Núcleo del comprimido:

IMATINIB MESILATO

Fumarato de estearilo y sodio

Agua purificada

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Óxido de hierro amarillo (e-172, ci=77492)

Óxido de hierro rojo (e 172, ci=77491)

Talco

Agua purificada

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Al/Al y Bote de HDPE.

#### - 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 el óxido de hierro amarillo y el óxido de hierro rojo (que cumplen con USP y NF), y son los habituales. 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 compromiso de validar con lotes industriales 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

No contiene excipientes de declaración obligatoria.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur.excepto el óxido de hierro amarillo y el óxido de hierro rojo (que cumplen con USP y NF).

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 Al/Al y Bote de HDPE. 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 -

Val. Propuesta: 1 año

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Bote - Bote de HDPE

Val. Propuesta: 1 año

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C.

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta unos comprimidos recubiertos con película que contiene el principio activo imatinib, en forma de imatinib mesilato, en la misma forma que el medicamento de referencia Glivec. 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 400 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 400 mg es extrapolable a la dosis de 100 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película 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

IAI-P2-523

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

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). 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 con comida, con 200 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Imatinib Hibrel 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Natco Pharma Limited, India for Helm AG, Germany). Número de lote: 402947. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 06/2013. Contenido: 100.3%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Glivec 400 mg cápsulas (Novartis Pharma GmbH, Germany). Número de lote: S0033A. Caducidad: 02/2015. Contenido: 100.9%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 18 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

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

18 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de imatinib 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 de imatinib se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	96.88	88.39-106.19
AUC <sub>0-t</sub>	99.18	92.53-106.31

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  $T_{max}$ .

Los resultados del análisis estadístico de N-desmetil imatinib se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.74	87.85-108.97
AUC <sub>0-t</sub>	98.67	92.56-105.19

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 imatinib, en forma de imatinib mesilato, 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 imatinib, en forma de imatinib mesilato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Imatinib Hibrel 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.