



Informe Público de Evaluación

Aripiprazol Cinfa 1 mg/ml solución oral 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 Cinfa 1 mg/ml solución oral EFG

Principio Activo

ARIPIPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/12/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Aripiprazol Cinfa 1 mg/ml solución oral EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Aripiprazol Cinfa 1 mg/ml solución oral EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Abilify 1 mg/ml solución oral, 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 Cinfa 1 mg/ml solución oral 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 Cinfa 1 mg/ml solución oral 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

Aripiprazol cinsa 1 mg/ml solución oral EFG contiene como principio activo ARIPIPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de SOLUCIÓN ORAL.

2.1. Sustancia activa

ARIPIPRAZOL

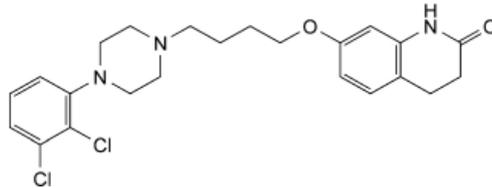
La calidad de la sustancia activa se encuentra por avalada ASMF.

- 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 cloruro de metileno 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.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

- 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: solución oral, líquido transparente, incoloro.

La composición cualitativa es:

ARIPIPAZOL

PROPILENGLICOL
MACROGOL 4000
FOSFORICO, ACIDO, CONCENTRADO
HIPROMELOSA 2910
ERITRITOL
SUCRALOSA
BENZOATO DE SODIO (E 211)
EDETATO DE DISODIO
SABOR A UVA
AGUA PURIFICADA

La SOLUCIÓN ORAL se acondiciona en Frasco de vidrio ámbar y Frasco PET (ámbar) con cierre seguridad a prueba de niños.

Cada caja contiene un frasco, una jeringa calibrada y un tapón dosificador.

- 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., a excepción del excipiente %sabor a uva+ que cumple con una monografía interna. Los excipientes utilizados son los habituales para esta forma farmacéutica.

- 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

Uso de excipientes especiales: no procede.

Excipientes de declaración obligatoria: no procede.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur., a excepción del excipiente %sabor a uva+ que cumple una monografía interna.
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 Frasco de vidrio ámbar y PET (ámbar) con cierre seguridad a prueba de niños. 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 - Frasco de vidrio ámbar - 150 ml
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: 6 meses
Val. Rec.: No procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - PET (ámbar) con cierre seguridad a prueba de niños - 150 mL
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: 6 meses
Val. Rec.: No procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un SOLUCIÓN ORAL que contiene el principio activo, ARIPIPRAZOL en la misma forma que el medicamento de referencia GENERICO - NO CONSTA. 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.

4.2. Exención

Según la guía europea Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr*), al ser una solución oral en el momento de la administración a la misma concentración que el producto de referencia, el solicitante está exento de realizar estudios de bioequivalencia si no contiene excipientes que puedan afectar al tránsito gastrointestinal o a la permeabilidad. Como en este caso existe una diferencia en co-solventes entre el producto solicitado y el innovador que puede afectar a la solubilidad in vivo, se requiere la realización de un estudio de bioequivalencia. Se presenta un estudio paralelo donde no se llega a demostrar bioequivalencia y otro cruzado donde la formulación test y la de referencia son bioequivalentes.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio 3368/14: Estudio paralelo de dosis única en ayunas.

Estudio 3367/14: Estudio cruzado de dosis única en ayunas.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

3368/14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., 56 Ragas Building, Dr. Radhakrishnan Salai, Opp. CSI Kalyani Hospital, Mylapore, Chennai . 600 004, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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 paralelo, aleatorizado, de dos tratamientos, dosis única en ayunas con 240 mL de agua. Se administran 10 mL de una solución oral de aripiprazol 1 mg/ml.

4.3.1.3. Formulación del test

Aripiprazol 1 mg/ml solución oral (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 010315. Tamaño del lote: 1000 litros. Caducidad: 03/2017. Contenido: 100.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify 1 mg/ml solución oral (Bristol . Myers Squibb, Italia). Número de lote: 4F78263. Caducidad: 02/2017. Contenido: 104.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 60 sujetos, 59 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado por efectos adversos el día 20/04 a 60 horas post-dosificación.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

NA

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 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:

N=59	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	89.55	82.25-97.50
AUC ₀₋₇₂	86.86	79.79-94.56

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} se encuentra dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo, pero no es el caso de AUC₀₋₇₂ y, por tanto, no llega a demostrar bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

Incluyendo al sujeto número 3 (que no tenía muestra a las 72 horas) la evaluación estadística es la siguiente:

N=60	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	88.44	81.14-96.40
AUC ₀₋₇₂	86.86	79.79-94.56

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

3667/14

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., 56 Ragas Building, Dr. Radhakrishnan Salai, Opp. CSI Kalyani Hospital, Mylapore, Chennai . 600 004, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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. Se administran 10 ml de aripiprazol solución oral 1 mg/ml.

4.3.2.3. Formulación del test

Aripiprazol 1 mg/ml solución oral (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 010315. Tamaño del lote: 1000 L. Caducidad: 03/2017. Contenido: 99.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Abilify 1 mg/ml solución oral (Bristol . Myers Squibb, Italia). Número de lote: 4F78263. Caducidad: 02/2017. Contenido: 104.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por vómitos en el periodo I, otros dos se eliminaron en el periodo II por efectos adversos y dos no se personaron al inicio del periodo II.

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 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}	92.98	86.33-100.14
AUC ₀₋₇₂	94.91	91.19-98.79

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 Tmax.

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. El medicamento Aripiprazol Cinfa 1 mg/ml solución oral EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.