



Informe Público de Evaluación

Alopurinol Hibes 100 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⁾

Alopurinol Hibes 100 mg comprimidos EFG

Principio Activo

ALOPURINOL

Titular de la autorización de comercialización

HELM IBERICA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/08/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Alopurinol Hibes 100 y 300 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Alopurinol Hibes 100 y 300 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (alopurinol) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Zyloric 100 y 300 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de alopurinol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Alopurinol Hibes 100 y 300 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 Alopurinol Hibes 100 y 300 mg comprimidos 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

Alopurinol Hibes 100 mg comprimidos EFG contiene como principio activo ALOPURINOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

ALOPURINOL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP y la información incluida en el dossier

- Nomenclatura

Common Name : Allopurinol

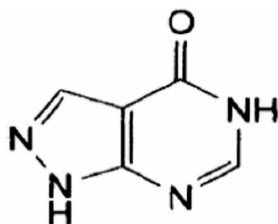
International Non-proprietary : Allopurinol

Name (INN) European Pharmacopoeia : Allopurinol

Monograph Name CAS Registry No : 315-30-0

Chemical Name : 1,5-Dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one

Structural formula:



Molecular Formula: $C_5H_4N_4O$

Molecular Weight: 136.1

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

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

ALOPURINOL es un polvo blanco o casi blanco higroscópico, muy ligeramente soluble en agua y etanol. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

- 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

ALOPURINOL 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. / La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Alopurinol Hibes 100 mg son comprimidos blancos o blanquecinos, planos, redondos, ranurados, marcados por una cara con %1+y %56+a cada lado de la ranura y sin marcar por la otra cara.

Alopurinol Hibes 300 mg son comprimidos blancos o blanquecinos, planos, redondos, ranurados, marcados por una cara con %1+y %57+a cada lado de la ranura y sin marcar por la otra cara.

La composición cualitativa es:

ALOPURINOL
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
POVIDONA K 30

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blíster PVC-Aluminio.

- 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 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal excepto lactosa monohidrato.

Ninguno de los excipientes utilizados en la formulación presenta riesgo de contaminación EEB

- 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 PVC-Aluminio. 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 y 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 - PVC-Aluminio - 25 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No aplica

Val. Rec.: No aplica

Cond. Conservación: Inferior a 25°C - Proteger de luz y de Humedad

Blister - PVC-Aluminio - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No aplica

Val. Rec.: No aplica

Cond. Conservación: Inferior a 25°C - Proteger de luz y de Humedad

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, alopurinol en la misma forma que el medicamento de referencia Zyloric. 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 300 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 300 mg es extrapolable a la dosis de 100 mg, ya que se trata de comprimidos 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), los perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ARL/13/249

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. 1st & 2nd Floor, Synergy Square Complex, Krishna Industrial Estate, BIDC, Gorwa, Vadodara . 390016, India.

Centro analítico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-II). Opposite The Grand Bhagwati Hotel, Sarkhej-Gandhinagar Highway, Bodakdev, Ahmedabad - 380059, 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 Agencias Reguladoras Europeas.

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

Alopurinol 300 mg comprimidos (Indoco Ltd, India). Número de lote: ADS2G36. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: 102.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Zyloric 300 mg comprimidos (Aspen Ltd., Alemania). Número de lote: B6361JA. Caducidad: 10/2016. Contenido: 99.1%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por un incumplimiento del 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

1-2 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de alopurinol y oxipurinol 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 **alopurinol** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	112.31	103.24-122.19
AUC_{0-t}	100.25	93.057-107.99

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 alopurinol 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 alopurinol están suficientemente demostradas. El medicamento Alopurinol Hibes 100 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.