



Informe Público de Evaluación

Imatinib Kern Pharma 400 mg comprimidos recubiertos con película

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⁾

Imatinib Kern Pharma 400 mg comprimidos recubiertos con película

Principio Activo

IMATINIB

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/07/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Imatinib Kern Pharma 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Imatinib Kern Pharma 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película 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, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

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 Kern Pharma 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película 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 Kern Pharma 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película 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

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

2.1. Sustancia Activa

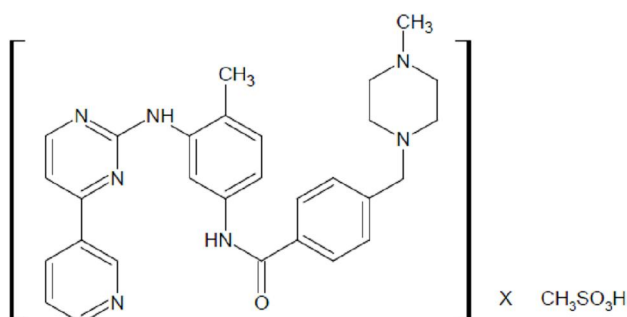
IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: IMATINIB MESILATO

Nombre químico: 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]phenyl]benzamide monomethanesulfonate

Estructura:



Fórmula molecular: C₃₀H₃₅N₇O₄S
Masa molecular: 589.71
CAS No: [220127-57-1]

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 blanco amarillento, soluble en metanol, dimetilsulfóxido y agua a pH ácido, parcialmente soluble en etanol y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo y agua a pH básico. Su punto de fusión es 220-226°C, no tiene isómeros, es moderadamente higroscópico y presenta 3 formas polimórficas (la fabricada en este caso es la forma alfa).

- 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.

- 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: comprimidos recubiertos con película, oblongos, de amarillo oscuro a marrón anaranjado.

La composición cualitativa es:

IMATINIB MESILATO
ALCOHOL POLIVINÍLICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO
CROSPROVIDONA
DEXTRATOS HIDRATADOS
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
MACROGOL 4000
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en BLISTERES DE PVC-PVDC/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. (con la excepción de los DEXTRATOS HIDRATADOS, que siguen USP-NF, y los colorantes) y son 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

El excipiente DEXTRATOS HIDRATADOS, según sus especificaciones, tiene un equivalente en dextrosa del 93-99%, y por tanto es un excipiente con efecto conocido. Se indica en la Sección 2 de la Ficha Técnica.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. (con la excepción de los DEXTRATOS HIDRATADOS, que siguen USP-NF, y los colorantes).

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 PVC-PVDC/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 - PVC-PVDC/AL - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo imatinib, en la misma forma de mesilato 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 ⁶Guideline 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

KP-IMT-61.

EudraCT Number: 2013-003298-93

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos de Alicante (UECA) Hospital General Universitario de Alicante Edificio Gris, 6ª planta C/ Pintor Baeza, 12 E-03010. Alicante.

Centro analítico: KYMOS PHARMA SERVICES, S.L. Parc Científic de Barcelona. Baldiri Reixac, 10 E-08028. Barcelona

El centro clínico está en un proceso de inspección por parte de la AEMPS y por lo tanto dicho medicamento basa su solicitud en una bioexención del sistema de clasificación biofarmacéutico, si bien también se resume el estudio de bioequivalencia presentado.

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

Imatinib 400 mg comprimidos recubiertos con película (Kern Pharma, España). Número de lote: SP098725. Tamaño del lote: 50.000. Caducidad: 01/2015. Contenido: 99.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Glivec 400 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, España). Número de lote: S0158. Caducidad: 09/2016. Contenido: 99.7%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 28 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales tras el periodo I.

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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	103.83	96.71-111.47
AUC ₀₋₇₂	102.57	96.94-108.52

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.

4.3.1.11. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy

similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

4.3.1.12. Estudios *in vitro*

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Imatinib no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a $37\pm 1^\circ\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Imatinib. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 400 mg

Contenido de los comprimidos: 100 y 400 mg

$\text{pKa}_1 = 8.27$ y $\text{pKa}_2 = 12.45$.

La solubilidad de imatinib se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: [Guideline on the investigation of bioequivalence+\(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01.](#)

Código de estudio: 031400-40

Fecha de aprobación del protocolo: 10/2014

Centro: Kern Pharma S.L.: Polígono Industrial Colón II, Venus 72, 08228 Tarrasa, Barcelona.

Fecha de realización: Octubre 2014

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión.

Estabilidad de imatinib de 96 horas a temperatura ambiente, 48 horas en el inyector.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 6.8), la solubilidad de imatinib es de 148.2 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (400 mg/ 250 mL=1.6 mg/mL).

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que imatinib es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la ficha técnica del innovador La biodisponibilidad absoluta media para la formulación de cápsulas es del 98%, por lo que se considera el imatinib una molécula altamente permeable.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Los excipientes del medicamento de referencia son: celulosa microcristalina, estearato magnésico, hipromelosa, sílice coloidal, crospovidona, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Los excipientes del medicamento test son: crospovidona, estearato magnésico, dextrano, talco, macrogol 4000, y alcohol polivinílico.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente idénticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: 031400-50

Centro: Kern Pharma S.L.: Polígono Industrial Colón II, Venus 72, 08228 Terrasa, Barcelona.

Fechas de la parte experimental: 02/2016

Validación: Linealidad, exactitud y precisión. Correctamente validado.

Dosis 100 mg:

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Imatinib Kern 100 mg comprimidos: Número de lote: SP108225. Fecha fabricación: 09/2014. Tamaño lote: 50000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 50.000. Fecha caducidad: 03/2017. Contenido: 99.4%.

Imatinib Kern 100 mg comprimidos: Número de lote: SP108325. Fecha fabricación: 09/2014. Tamaño lote: 50.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 50.000. Fecha caducidad: 03/2017. Contenido: 97.9 %.

Glivec 100 mg comprimidos: Número de lote: S0101. Fecha de caducidad: 11/2012

Glivec 100 mg comprimidos: Número de lote: W0005. Fecha de caducidad: 10/2015. Contenido: 100.3%.

Dosis 400 mg:

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Imatinib Kern 400 mg comprimidos: Número de lote: SP098725. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 50.000. Tamaño lote comercial: 50.000. Fecha caducidad: 07/2016. Contenido: 100.5 %.

Imatinib Kern 400 mg comprimidos: Número de lote: SP108125. Fecha fabricación: 09/2014. Tamaño lote: 50.000. Tamaño lote comercial: 50.000. Fecha caducidad: 03/2017. Contenido: 100.3 %.

Glivec 400 mg comprimidos: Número de lote: S0009. Fecha de caducidad: 09/2014.

Glivec 400 mg comprimidos: Número de lote: S0158. Fecha de caducidad: 09/2016. Contenido: 99.7%.

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 estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 Kern Pharma 100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película son bioequivalentes con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.