



# Informe Público de Evaluación

## ARIPIPAZOL ROWLEY 15 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

ARIPIPAZOL ROWLEY 15 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

ARIPIPAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

D ROWLEY LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/06/2017

### 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 de los medicamentos genéricos Aripiprazol Rowley 5, 10 y 15 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Aripiprazol Rowley 5, 10 y 15 mg comprimidos tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Abilify, 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 Rowley 5, 10 y 15 mg comprimidos 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 Rowley 5, 10 y 15 mg comprimidos son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

ARIPIPAZOL ROWLEY 15 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo ARIPIPAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

ARIPIPAZOL

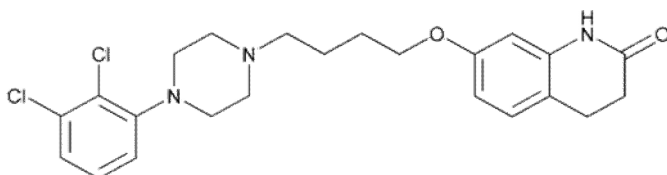
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Aripiprazole

Nombre químico: 7-[ 4-[ 4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy ]-3,4-dihidro- 1 H -quinolin- 2-one  
[IUPAC]

Estructura:



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

Masa molecular: 448.4 g/mol

CAS No: 129722-12-9

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

#### - Propiedades generales

ARIPIPAZOL es un polvo blanco soluble en diclorometano y prácticamente insoluble en methanol y agua.

#### - 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

ARIPIRAZOL 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 no recubierto redondo y amarillo, grabado con %L 75+ en una cara y liso en la otra cara (tamaño aproximado: 7,0 mm).

La composición cualitativa es:

ARIPIRAZOL  
ALMIDON DE MAIZ  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
LACTOSA MONOHIDRATO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blisters de OPA-AI-PVC-AI.

### - 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. a excepción del oxido de hierro amarillo y de la hidroxipropil celulosa de baja sustitución que se controlan por métodos internos y por NF/USP respectivamente.

Para la lactosa se presenta declaración en la que se indica que es apta para el consumo humano.

#### - 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 blisters de OPA-AI-PVC-AI. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para 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 - OPA-AI-PVC-AI - 28

Val. Propuesta: 4 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido 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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 5 y 10 mg debido a que la dosis de 5 mg no es proporcional.

#### 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 comprimido 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

BEQ-665-ARIP-2011: Estudio de dosis única (10 mg) en ayunas.

BEQ-1398-ARIP-2014: Estudio de dosis única (5 mg) en ayunas.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BEQ-665-ARIP-2011

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Macleods Pharmaceuticals Ltd. Bioequivalence Department. Prince Building, Plot no. 95, Road No. 16, Opposite Suncity Hotel, MIDC, Andheri - (East), Mumbai - 400093, India.

Centro analítico: Macleods Pharmaceuticals Ltd. Bioequivalence Department. G-2, Mahakali Caves Road, Shanti Nagar, Andheri (East), Mumbai - 400 093, 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 con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Aripiprazol 10 mg comprimidos (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India). Número de lote: BAC 1102 B. Tamaño del lote: 180.000 comprimidos. Caducidad: 05/2013. Contenido: 100.2%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify 10mg comprimidos (Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd., UK). Número de lote: 1 L63981. Caducidad: 05/2014. Contenido: 100.0%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 62 años. Fueron tratados 30 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y 27 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado en el periodo de lavado por efectos adversos y otro en el periodo II por el mismo motivo.

Los valores del sujeto nº 14 no se incluyeron en el estudio farmacocinético ni estadístico debido a que presentó concentración pre-dosis mayor del 5% del Cmax.

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

##### 4.3.1.6. Periodo de lavado

28 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 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
$C_{max}$	100.74	92.62-109.56
AUC <sub>0-72</sub>	101.20	96.11-106.56

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.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

BEQ-1398-ARIP-2014

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Macleods Pharmaceuticals Ltd. Bioequivalence Department. R and D II, Plot no. 95, Road no. 16, Opp. Suncity Hotel, MIDC, Andheri - (East), Mumbai 400 093, India.

Centro analítico: Macleods Pharmaceuticals Ltd. Bioequivalence Department. G-2, Mahakali Caves Road, Shanti Nagar, Andheri (East), Mumbai - 400 093, 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.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Aripiprazol 5 mg comprimidos (Macleods Pharmaceuticals Ltd., India). Número de lote: BAC2401A. Tamaño del lote: 180.000 comprimidos. Caducidad: 07/2016. Contenido: 102.7%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Abilify 5 mg comprimidos (manufactured by Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd., UK). Número de lote: 4E78506. Caducidad: 02/2017. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 45 y 58 años. Fueron tratados 36 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y 27 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

4 sujetos fueron excluidos del estudio. El sujeto nº 12 no quiso continuar con el estudio en el periodo I por razones personales. El sujeto nº 32 fue retirado del estudio en el periodo I por consejo del investigador principal por AE. El sujeto nº 34 no se presentó en el centro en el periodo II debido a razones personales y el sujeto nº 21 dio positivo en la prueba de orina por abuso de drogas en el periodo II.

Los sujetos nº 9, 10, 13 y 18 en el periodo 1 y el sujeto nº 23 en el periodo 1 y 2 presentaron concentraciones pre-dosis mayores del 5% de la C<sub>max</sub> de cada individuo, por lo que se excluyeron del estudio.

Los sujetos nº 9 y 13 recibieron el test, los sujetos 10 y 18 recibieron el producto de referencia y el sujeto nº 23 recibió ambas formulaciones.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

37 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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
$C_{max}$	99.98	90.41-102.40
$AUC_{0-72}$	100.0	98.70-104.92

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 de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 Aripiprazol Rowley 5, 10, y 15 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.