



# Informe Público de Evaluación

## INPALIX 9 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 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>

INPALIX 9 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

### Principio Activo

PALIPERIDONA

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/05/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Inpalix 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Inpalix 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paliperidona) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Invega 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada que fue autorizado por procedimiento centralizado

La seguridad y la eficacia de paliperidona se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Inpalix 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Inpalix 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada EFG 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

INPALIX 9 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG contiene como principio activo PALIPERIDONA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

PALIPERIDONA

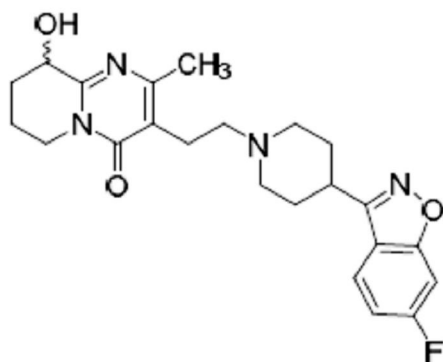
La calidad de la sustancia activa está avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Paliperidone

Nombre químico: (9RS)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]]ethyl]-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ,

Masa molecular: 426.48

CAS No: 144598-75-4

#### - Propiedades generales

PALIPERIDONA es un polvo blanco amarillento, poco soluble en metanol, bastante soluble en cloruro de metileno y prácticamente soluble en 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.

### - 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

PALIPERIDONA 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 redondos, biconvexos, de color rosa y marcado con 9+ en una de las caras.

La composición cualitativa es:

PALIPERIDONA  
ACETATO DE CELULOSA  
BUTILHIDROXITOLUENO  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
CLORURO DE SODIO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
GOMA SHELLAC  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
MACROGOL 4000  
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
POLIETILENGLICOL 20000 (MACROGOL 20000)  
POLIETILENGLICOL 7000000 (MACROGOL 7000000)  
POVIDONA K 30  
PROPILENGLICOL  
TALCO

Los COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blisters de Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister.

### - 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 de los óxidos de hierro que cumplen con la Directiva 2009/35/EC. 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 blisters de Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister. 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 - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 14

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 14

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 28

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 28

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 56

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 56

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 56

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister - 56

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: - N/A

Val. Rec.: - N/A

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo paliperidona en la misma forma de base que el medicamento de referencia Invega. 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 modificada y según la guía europea *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) el solicitante ha realizado cinco estudios de bioequivalencia con las dosis de 3, 6 y 9 mg.

Además, la paliperidona tiene una guía específica de bioequivalencia, *Paliperidone prolonged-release tablet 1.5 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg and 12 mg product-specific bioequivalence guidance* (EMA/CHMP/154812/2016), donde se indica que dado que el fármaco se puede tomar con o sin alimentos, el solicitante debe realizar:

- un estudio en dosis única en ayunas con cada una de las dosis (salvo si realiza un bracketing)
- un estudio en dosis única con alimentos con la dosis más alta que se quiera comercializar

- un estudio en dosis múltiple en ayunas con la dosis máxima tolerable en sujetos sanos o con la dosis máxima en pacientes.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 9 y 3 mg es extrapolable a la dosis de 6 mg, por tratarse de un diseño de bracketing y por ello se han elegido las dosis de los extremos. Los estudios en dosis múltiple y con alimentos se han realizado con la dosis de 6 mg, puesto que se considera que es la dosis máxima aceptable para ensayarse en individuo sanos. Se trata de comprimidos de liberación prolongada 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

- ✓ Dosis 9 mg: estudio en dosis única en ayunas (16-501) y dosis única con alimentos (17-563)
- ✓ Dosis 6 mg: estudio dosis única con alimentos (15-483) y estado estacionario en ayunas (16-516)
- ✓ Dosis 3 mg: estudio dosis única en ayunas (16-502).

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

**15-483 (PLP-BEFI-07-KRA/15). Eudra CT nº: 2015-005422-19**

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res.- Clinical center. Cumparatura, Suceava County, DN2, 727046, Cumparatura, Suceava County, Rumanía.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl. 52 Sabinelor St., 050853 . Bucharest, Rumanía.

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 una comida altamente grasa y calórica y con 200 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Inpalix 6 mg comprimidos de liberación prolongada (Unichem Laboratories Ltd., India for Krka, d.d. Novo mesto, Slovenia,). Número de lote: GPP-15003. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2016. Contenido: 101%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Invega 6 mg comprimidos de liberación prolongada (Janssen-Cilag SpA, Eslovenia). Número de lote: EJZT400. Caducidad: 09/2016. Contenido: 100%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 70 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 70 sujetos, 67 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres sujetos abandonan por motivos personales.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

18 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

16-24 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de paliperidona 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 |
|------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$        | 101.18           | 91.25-112.20           |
| $AUC_{0-t}$      | 99.56            | 90.14-109.97           |
| $AUC_{0-\infty}$ | 99.29            | 89.95-109.62           |

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

16-502

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3

Página 7 de 13

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

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

Inpalix 3 mg comprimidos de liberación prolongada (Unichem Laboratories Ltd., India for Krka, d.d. Novo mesto, Slovenia,). Número de lote: GPPL16001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2017. Contenido: 98%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Invega 3 mg comprimidos de liberación prolongada (Janssen-Cilag SpA, Alemania). Número de lote: FIZT900. Caducidad: 08/2017. Contenido: 100%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 70 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 70 sujetos, 62 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. 7 sujetos abandonaron el estudio por motivos personales, y uno fue eliminado por presentar efectos adversos. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

16-24 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de paliperidona 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 |
|--------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$          | 106.42           | 92.76-122.09           |
| AUC <sub>0-t</sub> | 105.55           | 92.39-102.57           |
| AUC <sub>0-∞</sub> | 105.37           | 92.36-102.21           |

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.

#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

16-516. Eudra CT nº: 2016-003101-34

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S Pharmacological Consultation & Res.- Clinical center. Cumparatura, Suceava County, DN2, 727046, Rumania

Centro analítico: KRKA, d. d., Novo mesto. ¥marjezka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

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.

##### 4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas con 200 mL de agua.

##### 4.3.3.3. Formulación del test

Inpalix 6 mg comprimidos de liberación prolongada (Unichem Laboratories Ltd., India for Krka, d.d. Novo mesto, Slovenia.). Número de lote: GPP-15003. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 09/2017. Contenido: 100%.

##### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Invega 6 mg comprimidos de liberación prolongada (Janssen-Cilag SpA, Alemania). Número de lote: FJZSF00. Caducidad: 09/2017. Contenido: 100%.

##### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 70 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 70 sujetos, 62 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco sujetos abandonaron por motivos personales y tres fueron retirados del estudio por efectos adversos. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.3.6. Periodo de lavado

22 días.

Página 9 de 13

#### 4.3.3.7. Semivida

16-24 h.

#### 4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de paliperidona 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).

#### 4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.3.10. 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 |
|----------------|------------------|------------------------|
| $C_{max\ ss}$  | 105.27           | 97.16-114.07           |
| $C_{min\ ss}$  | 93.86            | 84.67-104.05           |
| $AUC_{0-\tau}$ | 98.75            | 90.99-107.18           |

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.

#### 4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

16-501. EudraCT Number: 2016-005188-15

##### 4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S-Pharmacological Consultation & Res. Srl, located in 19.3 Centru DN2 St.727046, Cumparatura, Suceava County, Romania

Centro analítico: KRKA, d. d., Novo mesto; ¥marjezka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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.

##### 4.3.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

#### 4.3.4.3. Formulación del test

Inpalix 9 mg comprimidos de liberación prolongada (Unichem Laboratories Ltd., India for Krka, d.d. Novo mesto, Eslovenia,). Número de lote: GPPH16001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2017. Contenido: 99%.

#### 4.3.4.4. Formulación de referencia

Invega 9 mg comprimidos de liberación prolongada (Janssen-Cilag SpA, Alemania). Número de lote: FHZTR00. Caducidad: 07/2017. Contenido: 101%.

#### 4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 80 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 80 sujetos, 78 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos abandonaron el estudio por motivos personales.

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

#### 4.3.4.6. Periodo de lavado

15 días.

#### 4.3.4.7. Semivida

16-24 h.

#### 4.3.4.8. Método analítico

Para la determinación de paliperidona 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).

#### 4.3.4.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.4.10. 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 |
|------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$        | 100.81           | 91.51-111.04           |
| $AUC_{0-t}$      | 98.43            | 89.26-108.55           |
| $AUC_{0-\infty}$ | 98.74            | 89.55-108.87           |

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  $T_{max}$ .

#### 4.3.5. Código del Estudio de Bioequivalencia

17-563

##### 4.3.5.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canadá, M9L 3A2  
Centro analítico: KRKA, d. d., Novo mesto. ¥marjezka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

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.

##### 4.3.5.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con alimentos y con 200 mL de agua.

##### 4.3.5.3. Formulación del test

Inpalix 9 mg comprimidos de liberación prolongada (Unichem Laboratories Ltd., India for Krka, d.d. Novo mesto, Slovenia.). Número de lote: GPPH16001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2018. Contenido: 100%.

##### 4.3.5.4. Formulación de referencia

Invega 9 mg comprimidos de liberación prolongada (Janssen-Cilag SpA, Eslovenia). Número de lote: HBZS500.B. Caducidad: 01/2019. Contenido: 108%.

##### 4.3.5.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 79 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 79 sujetos, 78 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado del estudio por efectos adversos durante el periodo I. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.5.6. Periodo de lavado

14 días.

##### 4.3.5.7. Semivida

18 h.

#### 4.3.5.8. Método analítico

Para la determinación de paliperidona 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).

#### 4.3.5.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.5.10. 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 |
|------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$        | 96.63            | 87.04-107.26           |
| $AUC_{0-t}$      | 97.77            | 88.97-107.45           |
| $AUC_{0-\infty}$ | 97.72            | 88.88-107.43           |

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 paliperidona 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 paliperidona están suficientemente demostradas. Los medicamentos Inpalix 3, 6 y 9 mg comprimidos de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.