



# Informe Público de Evaluación

## Voriconazol Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película 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>

Voriconazol Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

VORICONAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

AUROVITAS SPAIN, S.A.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/02/2016

### 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 Voriconazol Aurovitas 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Voriconazol Aurovitas 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (voriconazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Vfend 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de voriconazol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Voriconazol Aurovitas 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG se solicitan como medicamentos genéricos, 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 Voriconazol Aurovitas 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento Voriconazol Aurovitas 50mg Comprimidos recubiertos con película EFG contiene Voriconazol como principio activo que está caracterizado adecuadamente de acuerdo con los requisitos establecidos en la monografía de Ph. Eur. y el CEP correspondiente.

El producto terminado son comprimidos recubiertos con película que contienen Voriconazol como principio activo y como excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, magnesio estearato, povidona, sílice coloidal anhidra y agua purificada.

Los datos proporcionados para el desarrollo farmacéutico se consideran adecuados. Se han proporcionado estudios de disolución comparativos adecuados. Se ha demostrado la compatibilidad entre la sustancia activa y los excipientes.

El proceso de fabricación de Voriconazol Aurovitas 50mg Comprimidos recubiertos con película EFG está bien descrito.

La validación del proceso de fabricación se llevará a cabo con tres lotes industriales de cada dosis.

Los excipientes empleados se usan comúnmente para la fabricación de preparaciones farmacéuticas. Las especificaciones impuestas a los excipientes se ajustan a los requerimientos de las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea.

Las especificaciones del producto terminado se consideran aceptables.

Los procedimientos de análisis utilizados para el control del producto terminado están descritos y validados.

Los certificados analíticos aportados de tres lotes de cada dosis cumplen con las especificaciones propuestas en este momento.

Los medicamentos Voriconazol Aurovitas 50mg Comprimidos recubiertos con película EFG se acondicionan en blisters (PVC/Al). El envase y sistema de cierre se han descrito adecuadamente y se ha declarado su cumplimiento con la legislación europea en vigor y con la correspondiente monografía e Ph. Eur.

Se acepta un periodo de validez de 24 meses sin condiciones especiales de conservación.

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo voriconazol, en la misma forma que el medicamento de referencia Vfend. 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 200 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 200 mg es extrapolable a la dosis de 50 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

VORI-2166-14

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Micro Therapeutic Research Labs Private Limited No.6, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai . 600 059, Tamil Nadu, India

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur, Hyderabad- 500 049, 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

Voriconazol Aurovitas 200 mg comprimidos recubiertos con película (Aurobindo, India). Número de lote: CVSB14001-D. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 03/2016. Contenido: 101.1%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Vfend 200 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer, Alemania). Número de lote: C10366041U. Caducidad: 07/2015. Contenido: 97.2%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 38 sujetos, 38 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

##### 4.3.1.7. Semivida

2 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de voriconazol 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
$C_{max}$	91.80	84.57-99.64
$AUC_{0-t}$	95.42	90.53-100.58

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  $T_{max}$ .

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo voriconazol 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 voriconazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Voriconazol Aurovitas 50 y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.