

Informe Público de Evaluación

ARIPIRAZOL MEIJI 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ARIPIRAZOL MEIJI 15 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

ARIPIRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

TEDEC-MEIJI FARMA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/09/2018

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 Aripiprazol Meiji 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Aripiprazol Meiji 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (aripiprazol) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Abilify 5, 10 y 15 mg comprimidos, que fueron autorizados 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 Meiji 5, 10 y 15 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 Aripiprazol Meiji 5, 10 y 15 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

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

2.1. Sustancia Activa

ARIPIPAZOL

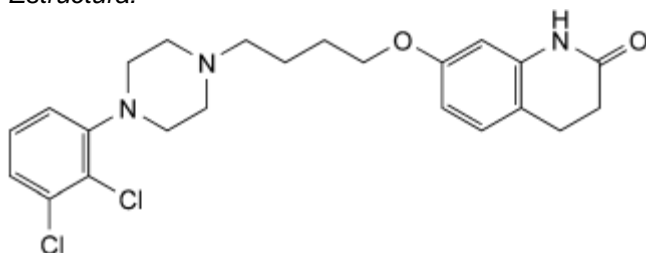
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Aripiprazol

Nombre químico: 7-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.

Estructura:



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

Masa molecular: 448.4

CAS No: [129722-12-9]

La sustancia activa ARIPIPAZOL 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

ARIPIPAZOL es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol 96% y soluble en cloruro de metileno.

- Fabricación

El proceso de fabricación queda avalado por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa quedan avaladas por el CEP.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos blancos, oblongos y ranurados en una de sus caras.

La composición cualitativa es:

ARIPIPRAZOL
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ
CELULOSA MICROCRISTALINA (E-460)
ESTEARATO DE MAGNESIO (E-470b)
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
LACTOSA MONOHIDRATO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blísteres de AL-PVC/PVC-AL-PA.

- 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 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.

La LACTOSA MONOHIDRATO es de origen animal pero la documentación presentada garantiza la ausencia de 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 AL-PVC/PVC-AL-PA. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales 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 - AL-PVC/PVC-AL-PA - 28 tablets

Val. Propuesta: 24 Months

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 (aripiprazol base) 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 un estudio de bioequivalencia con la dosis de 10 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a las dosis de 5 y 15 mg, ya que se trata de comprimidos 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. Los estudios de bioequivalencia se deben realizar con las dosis de 10 mg por problemas de seguridad, tal y como se describe en las recomendaciones específicas de la FDA para aripiprazol.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

TM-ARI/101 (ARI-2013/004). EudraCT number: 2013-003246-17.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology Study Unit, Clinical Pharmacology Department. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos s/n - 28040 Madrid. España.

Centro analítico: Anapharm Europe. C/ Encuny 22, 08038 Barcelona. España

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 200 mL de agua, utilizando un diseño en dos etapas en el que se concuyó equivalencia en el análisis intermedio.

4.3.1.3. Formulación del test

Aripiprazol 10 mg comprimidos (Tedec-Meiji Farma, S.A.). Número de lote: G-1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 11/2014. Contenido: 101%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Abilify 10 mg comprimidos (Laboratorios Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.). Número de lote: 3A78142. Caducidad: 06/2015. Contenido: 102.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 24 sujetos, 18 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En seis ocasiones se produjeron vómitos antes de dos veces la mediana de Tmax, por lo que los sujetos fueron retirados según se describe en protocolo.

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 (%) | IC 94.12% del cociente T/R |
|---------------------|------------------|----------------------------|
| C_{max} | 112.79 | 102.15-124.54 |
| AUC ₀₋₇₂ | 105.44 | 99.35-111.91 |

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 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 aripiprazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Aripiprazol Meiji 5, 10 y 15 mg comprimidos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.