

# Informe Público de Evaluación

## IMATINIB LABOSUAN 400 MG CAPSULAS DURAS 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>

IMATINIB LABOSUAN 400 MG CAPSULAS DURAS EFG

### Principio Activo

IMATINIB

### Titular de la autorización de comercialización

LABOSUAN INVESTIGACION Y DESARROLLO, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

25/07/2017

### 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 Imatinib Labosuan 100 y 400 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Imatinib Labosuan 100 y 400 mg cápsulas duras 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, dado que las distintas formas orales de liberación inmediata, se consideran la misma forma farmacéutica.

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 Labosuan 100 y 400 mg cápsulas duras 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 Labosuan 100 y 400 mg cápsulas duras 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

IMATINIB LABOSUAN 400 MG CAPSULAS DURAS EFG contiene como principio activo IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

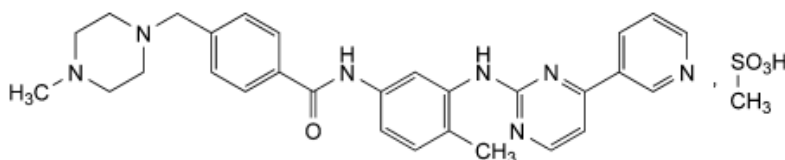
IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO

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

#### - Nomenclatura

INN: Imatinib Mesilate  
Nombre químico: 4 -[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-ethyl-3-[4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]benzamide monomethanesulfonate

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S  
Masa molecular: 587.71  
CAS No: [220127-57-1]

La sustancia activa, IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO, presenta monografía en Ph.Eur. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión.

#### - Propiedades generales

IMATINIB, en forma de IMATINIB MESILATO es un polvo blanco amarillento, fácilmente soluble en agua y etanol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

#### - 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: Cápsula opaca de color blanco a blanquecino de tamaño 00 conteniendo un polvo blanco-amarillo con la marca %400+

La composición cualitativa es:

IMATINIB MESILATO  
AMARILLO ANARANJADO S (E 110, CI=15985)  
AMONIACO, DISOLUCION CONCENTRADA DE  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
GOMA LACA  
PROPILENGLICOL

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en Botella de HDPE con tapón a prueba de niños de PP.

### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: amarillo anaranjado S (E-110)

Los excipientes utilizados son calidad de Farmacopea Europea a excepción del colorante que cumple con la directiva 2009/35/EC

Ninguno de los excipientes es de origen animal a excepción de la gelatina para la cual se presentan certificados de ausencia de riesgo de TSE.

#### - 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 Botella de HDPE con tapón a prueba de niños de PP. 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:

Frasco - Botella de HDPE con tapón a prueba de niños de PP. - 30 capsulas (1 botella x 30 capsulas)

Val. Propuesta: 36 meses

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

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

### 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 %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 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 cápsulas duras 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

556-10

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Plot No. 38, Near Silver Oak Club, .S. G. Highway, Gota, Ahmedabad - 380 061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad - 380 061, Gujarat, 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 con alimentos y con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Imatinib 400 mg cápsulas duras (Nobilus, Polonia). Número de lote: BK010511. Tamaño del lote: 24859. Caducidad: 04/2013. Contenido: 100%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Glivec 400 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, Alemania). Número de lote: S0213A. Caducidad: 06/2013. Contenido: 99.5%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 58 años. Fueron tratados 30 sujetos, 25 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados del estudio por emesis en el periodo I y tres por el mismo motivo en el periodo II, según se describía en el protocolo por producirse el vómito antes de dos veces la mediana de T<sub>max</sub>. 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 y N-desmetil 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 de imatinib se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.9	88.66-101.49
AUC <sub>0-t</sub>	95.9	90.53-101.49

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.

Los resultados del análisis estadístico de N-desmetil imatinib se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.8	90.73-105.36
AUC <sub>0-96</sub>	100.1	94.63-105.86

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 imatinib, en forma de imatinib mesilato, 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 imatinib, en forma de imatinib mesilato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Imatinib Labosuan 100 y 400 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.