



# Informe Público de Evaluación

## ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento del 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 (1)

ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

ALMOTRIPTAN

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

17/01/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

(1) El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización. Para una información detallada de los cambios que pudieran haberse producido tras la autorización consulte la sección 7 "Procedimientos llevados a cabo tras la autorización del medicamento."

## 1. Resumen

Se presenta por procedimiento Nacional la solicitud de un nuevo registro de medicamento genérico para ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ALMOTRIPTAN) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Almogran comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional. La seguridad y la eficacia de ALMOTRIPTAN ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con ALMOTRIPTAN y con la experiencia del uso de este medicamento tras la comercialización. ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG 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 ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo ALMOTRIPTAN presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

ALMOTRIPTAN

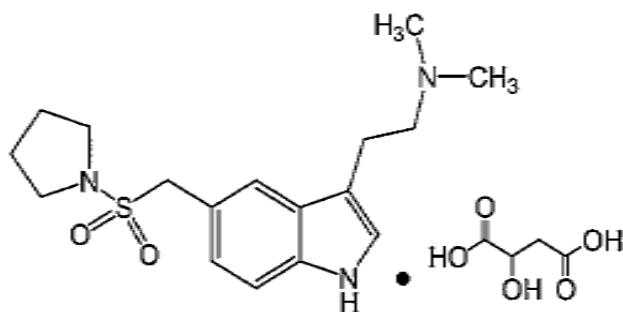
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Almotriptan malate

*Nombre químico:* 1-[[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]metil]sulfonyl]pyrrolidine.Malate

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_5$

Masa molecular: 469.55

CAS No: [181183-52-8]

La sustancia activa, ALMOTRIPTAN, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

ALMOTRIPTAN es un polvo blanco cristalino, soluble en agua y poco soluble en metanol.

### - 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

ALMOTRIPTAN 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 tener contacto con alimentos.



### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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 recubierto con película blanco, circular, biconvexo.

La composición cualitativa es:

ALMOTRIPTAN

ALMIDON GLICOLATO SODICO

CELULOSA MICROCRISTALINA

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

FUMARATO ESTEARILICO DE SODIO

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA)

MANITOL

POLIETILENGLICOL 400 (MACROGOL 400)

POVIDONA

TALCO

Los comprimidos se acondicionan en blister de PVC/Aluminio

### - 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

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 "Blister Al/Al-Poliamida-PVC". 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 - Al/Al-Poliamida-PVC - 4 comprimidos

Val. Propuesta: 30 MESES

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales

Blister - Al/Al-Poliamida-PVC - 6 comprimidos

Val. Propuesta: 30 MESES

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA que contiene el principio activo, ALMOTRIPTAN en la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia Almogran comprimidos recubiertos con película. Por consiguiente, 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/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*) el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 12.5 mg.

### 4.2. Exención

No aplica al solicitarse solo una dosis.

### 4.3. Estudios Clínicos

N-ALM-10-165. nº Eudra-CT: 2010-024560-18: Dosis unica en ayunas.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-ALM-10-165. nº Eudra-CT: 2010-024560-18

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Service of Clinical Pharmacology at the Hospital Universitario de la Princesa and Department of Pharmacology and Therapeutics at the School of Medicine, UAM. Diego de León 62, 28006 MADRID, SPAIN.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe S.L.U. Dra. M<sup>a</sup> Cruz Caturla. C/ Ecuny 22, 2<sup>a</sup> Planta 08038 Barcelona (Spain). El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

##### 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

ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG en la forma farmaceutica COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA (Laboratorios Normon S.A.). Número de lote: GAL-311/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000 unidades. Caducidad: 08/2011. Contenido: 98,7%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

ALMOGRAN 12,5 mg comprimidos (Laboratorios Almirall S.A. Spain). Número de lote: D2A/EC1. Caducidad: Enero 2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

3.5 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de ALMOTRIPTÁN 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).

Método analítico: HPLC-MS/MS.

#### 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<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 intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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.



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

La eficacia y seguridad del principio activo ALMOTRIPTAN están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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

El principio activo ALMOTRIPTAN ha demostrado su eficacia y perfil de seguridad a lo largo de los años. El medicamento ALMOTRIPTAN NORMON 12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.