



# Informe Público de Evaluación

## Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación 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>

Galantamina NORMON 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

### Principio Activo

GALANTAMINA HIDROBROMURO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

04/12/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (galantamina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia ReminyL 16mg, cápsulas de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada 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 Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Galantamina NORMON 16 mg capsulas duras de liberacion prolongada EFG contiene como principio activo GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO

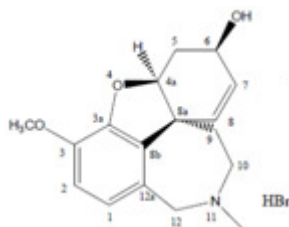
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Galantamina hidrobromuro

Nombre químico: 6-metoxi-10-metil-galantam-1-en-3-ol hidrobromuro

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>

Masa molecular: 368,3

CAS No: 1953-04-4

La sustancia activa, GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO, si presenta monografía en Ph.Eur.

### **- Propiedades generales**

GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO es un polvo blanco o blanquecino cristalino ligeramente soluble en agua y muy ligeramente soluble en etanol anhidro.

### **- 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**

GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO 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 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:

Cápsulas duras de liberación prolongada.

*16 mg*: Cápsulas duras de color carne. Contiene dos comprimidos de liberación prolongada, blancos y redondos.

La composición cualitativa es:

GALANTAMINA HIDROBROMURO  
CAPSULAS DE GELATINA DURA (gelatina, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo (E172))  
CITRATO TRIETILICO  
ESTEARATO DE MAGNESIO

ETIL CELULOSA  
HIDROGENO FOSFATO CALCICO DIHIDRATADO  
HIPROMELOSA

La CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC.

### **- 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

Se declaran que los excipientes de origen animal no suponen un 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 ALUMINIO/PVC-PVDC. 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 - BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura de liberación prolongada que contiene el principio activo, galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro en la misma forma que el medicamento de referencia Reminyl. 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 prolongada y según la guía europea "Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II, Pharmacokinetics and clinical evaluation" (CPMP/QWP/EWP/280/96 Corr\*\*), el solicitante ha realizado 3 estudios de bioequivalencia, dos con la dosis de 8 mg y uno con la de 24 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 8 mg es extrapolable a la dosis de 16 y 24 mg, ya que se trata de una cápsula dura 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

Estudio en dosis única con alimentos. Dosis 8 mg con voluntarios sanos.

Estudio en dosis única en ayunas. Dosis 8 mg con voluntarios sanos.

Estudio en dosis en dosis múltiple en ayunas. Dosis 24 mg con voluntaris sanos.

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

N-GAL-09-151

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid – España.

Centro analítico: Unidad de Bioanálisis del departamento de I+D de Laboratorios NORMON, S.A.

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 comida rica en grasa y 200 mL de agua.

#### **4.3.1.3. Formulación del test**

Galantamina Normon 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Laboratorios Normon S.A.). Número de lote: GAL-110. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 03/2012. Contenido: 97.8%.

#### **4.3.1.4. Formulación de referencia**

Reminyl 8 mg (Janssen-Cilag). Número de lote: 9FL5Z00. Caducidad: 05/2011. Contenido: 98.0%.

#### **4.3.1.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. 24 sujetos completaron el estudio. El investigador principal excluyó al sujeto nº 13 por AE (vómitos) por lo que 23 sujetos 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**

8.8 h.

#### **4.3.1.8. Método analítico**

Para la determinación de galantamina 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 cálculo 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 <sub>max</sub>	94.10	87.97-100.65
AUC <sub>0-t</sub>	95.02	89.47-100.92

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. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-GAL-09-150

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid – España.

Centro analítico: Unidad de Bioanálisis del departamento de I+D de Laboratorios NORMON, S.A.

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 200 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Galantamina Normon 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Laboratorios Normon S.A.). Número de lote: GAL-110/EC 2. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 03/2012. Contenido: 97.8%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Reminyl 8 mg (Janssen-Cilag). Número de lote: 9FL5Z00/EC 2. Caducidad: 05/2011. Contenido: 98.0%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. 24 sujetos completaron el estudio. El investigador principal excluyó al sujeto nº 3 por AE (vómitos) por lo que 23 sujetos se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

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

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

9 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de galantamina 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
$C_{max}$	109.63	103.05-116.64
AUC <sub>0-t</sub>	99.40	93.32-105.88

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

N-GAL-09-152

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid – España.

Centro analítico: Unidad de Bioanálisis del departamento de I+D de Laboratorios NORMON, S.A.

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, en estado de equilibrio estacionario, tras la administración de dosis múltiple ascendentes de 8 mg, 16 mg y 24 mg voluntarios sanos varones en ayunas y 200 mL de agua.

#### **4.3.3.3. Formulación del test**

Galantamina Normon 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Laboratorios Normon S.A.). Número de lote: GAL-311/D/EC 1. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 04/2012. Contenido: 101.5%.

#### **4.3.3.4. Formulación de referencia**

Reminyl 24 mg (Janssen-Cilag). Número de lote: AJL4F00/EC 1. Caducidad: 09/2012. Contenido: 97.3%.

#### **4.3.3.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 22 sujetos, 22 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.

#### **4.3.3.6. Periodo de lavado**

No hubo periodo de lavado pasivo por tratarse de un estudio es estado estacionario. Lavado activo de 7 días.

#### **4.3.3.7. Semivida**

12 h.

#### **4.3.3.8. Método analítico**

Para la determinación de galantamina 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 cálculo 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 <sub>max,ss</sub>	107.88	99.47-117.01
C <sub>min,ss</sub>	106.94	95.22-120.11
AUC <sub>0-24,ss</sub>	100.44	94.13-107.16

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. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

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

La eficacia y seguridad del principio activo galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro, 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 galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro, está suficientemente demostrada. El medicamento Galantamina Normon 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.