



Informe Público de Evaluación

ALMOTRIPTAN RATIOPHARM 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 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⁾

ALMOTRIPTAN RATIOPHARM 12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

ALMOTRIPTAN

Titular de la autorización de comercialización

RATIOPHARM ESPAÑA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/12/2013

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.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Almotriptan Ratiopharm 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Almotriptan Ratiopharm 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (almotriptan) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Almogran 12.5 mg comprimidos recubiertos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de almotriptan se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Almotriptan Ratiopharm 12,5 mg comprimidos recubiertos con película 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 Ratiopharm 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

ALMOTRIPTAN RATIOPHARM 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 en forma de ALMOTRIPTAN MALATO

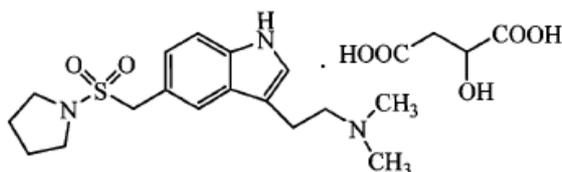
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Almotriptan malato

Nombre químico: 1-[[[3-[2-(Dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il] metil]sulfonil] pirrolidina (±) hidroxibutano dioato (1:1).

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₂₅N₃O₂S C₄H₆O₅

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 o ligeramente amarillento cristalino no higroscópico, soluble en agua y ligeramente 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.

- 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 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: Comprimido recubierto con película blanco, circular, biconvexo plano

La composición cualitativa es:

ALMOTRIPTAN MALATO

AGUA PURIFICADA

ALMIDON GLICOLATO SODICO

CELULOSA MICROCRISTALINA

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

ESTEARIL FUMARATO SODICO

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA)

MANITOL

POLIETILENGLICOL 400 (MACROGOL 400)

POVIDONA

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de Al/Al y PVC-Aluminio.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

- 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: manitol.

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 de Al/Al y PVC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto y 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 - PVC-Aluminio

Val. Propuesta: 2 AÑOS

Val. Abrir: NO APLICABLE

Val. Rec.: NO APLICABLE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/Al –

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: NO APLICABLE

Val. Rec.: NO APLICABLE

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 un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, almotriptan, en la misma forma que el medicamento de referencia Almogran comprimidos recubiertos. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase III, con la misma sustancia activa (almotriptan) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

4.2. Exención

De acuerdo con la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase III (altamente soluble y baja permeabilidad), formulado sin excipientes que se conozca que afecten a la absorción, solubilidad y estabilidad de los fármacos. Se trata de un producto con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) y semejantes a los del producto de referencia en el aparato II de la Farmacopea Europea a 50 r.p.m. y 37°C, en medios de disolución tamponados según la Farmacopea Europea a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y al pH de mínima solubilidad.

Se aportan los estudios *in vitro* así como los datos necesarios para realizar una bioexención basándose en la clase III del sistema de clasificación biofarmacéutica.

Margen terapéutico: Almotriptan no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a 37±1°C y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Permeabilidad / absorción: Según la Ficha técnica el fármaco no se puede afirmar que se absorba más del 85% por medio de estudios de biodisponibilidad o balance de masas, teniendo en cuenta el fármaco inalterado en orina y los metabolitos oxidativos o conjugados obtenidos en orina y heces. Por lo tanto se considera poco permeable.

Excipientes: Los excipientes del medicamento de referencia son: manitol, estearil fumarato sódico, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, povidona, PEG 400, dióxido de titanio, cera de carnauba e indigo carmín como tinta de impresión.

Los excipientes del producto genérico son: manitol, estearil fumarato sódico, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, povidona, PEG 400 y dióxido de titanio

A la vista de estas composiciones se puede concluir que los dos medicamentos contienen el excipiente crítico manitol en la misma cantidad y que la única diferencia entre ambos es la cera de carnauba y el índigo carmín.

Según dicha composición, los excipientes son ampliamente conocidos y sus composiciones con cualitativamente idéntica y cuantitativamente muy similares.

Perfiles de disolución: Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (Paletas), a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1,2, 4,5 y 6,8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

pH 1.2, 4.5 y 6.8:

- Almogran 12,5 mg comprimidos, Lotes: E1D y E1E. Fecha caducidad: 01/2016
- Almotriptan Galenicum 12,5 mg comprimidos, Lotes: 12050 y 12051. Fecha fabricación: 11/2012

Los perfiles disolución de Almotriptan Ratiopharm 12.5 mg son idénticos a los de los fármacos de referencia Almogran 12.5 mg, por lo que no se prevé la existencia de diferencias en biodisponibilidad entre las formulaciones debidas a diferencias farmacéuticas.

Se comprobó el pH inicial y final de cada solución tampón y se observó que no hubo diferencias significativas.

4.3. 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 estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.4. 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 almotriptan, están suficientemente demostradas. El medicamento Almotriptan Ratiopharm 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.