



Informe Público de Evaluación

Almotriptan Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película 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 Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

ALMOTRIPTAN

Titular de la autorización de comercialización

GALENICUM HEALTH, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/06/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Almotriptan Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Almotriptan Genicum 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 Genicum 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 Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película 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

Almotriptan Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo ALMOTRIPTAN en forma de ALMOTRIPTAN MALATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

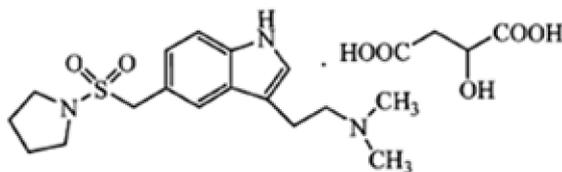
ALMOTRIPTAN en forma de ALMOTRIPTAN MALATO

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

Masa molecular: 469,55

CAS No: [181183-52-8]

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

- Propiedades generales

ALMOTRIPTAN en forma de ALMOTRIPTAN MALATO 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 en forma de ALMOTRIPTAN MALATO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garanticen 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: Comprimido recubierto con película liso, blanco, circular y biconvexo.

La composición cualitativa es:

ALMOTRIPTAN MALATO
AGUA PURIFICADA
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO
HIPROMELOSA
MACROGOL 400
MANITOL (E-421)
POVIDONA K 29/32

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Al/Al y aluminio/PVC.

- 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

Uso de excipientes especiales: No contiene

Excipientes de declaración obligatoria: No contiene.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto el recubrimiento que cumple especificaciones internas. 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 Al/Al o en aluminio/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 - 3, 4, 6 y 9 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - aluminio/PVC - 3, 4, 6, y 9 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede Val. Rec.: No procede

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.

Almotriptan. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 12.5 mg

Contenido de los comprimidos: 12.5 mg.

Fecha finalización: 10.2013.

Centro realización estudio solubilidad: Infarmade S.L Torre de los Herberos, 35, P.I."Carretera de la Isla", Dos Hermanas 41703 Sevilla.

El centro posee el correspondiente certificado GMPs emitido por la AEMPS.

Los lotes utilizados en el estudio API AM0010910, AM0030411 y AM0040811.

Determinación experimental de la solubilidad del almotriptan a distintos pHs, corroborando la alta solubilidad del almotriptán.

La solubilidad de almotriptan se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: [Guideline on the investigation of bioequivalence](#) (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Se aporta la descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs.

El estudio se reanalizó por triplicado en varios medios de disolución.

Se comprueba el pH inicial y final de los medios.

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.

Almotriptán es bien absorbido, presentando una biodisponibilidad oral cercana al 70%.

Más del 75% de la dosis administrada se elimina por la orina, y el resto por las heces. Aproximadamente el 50% de la excreción urinaria y fecal es almotriptan inalterado. La principal ruta de biotransformación es la desaminación oxidativa a un metabolito indolacético, catalizada por la monoaminoxidasa (MAO-A). Otros

enzimas involucrados en el metabolismo son el citocromo P450 (isoenzimas 3A4 y 2D6) y la flavin monooxigenasa. Ninguno de los metabolitos posee actividad farmacológica significativa. En base a los procesos de aclaramiento de almotriptán en humanos, aproximadamente un 45% de la dosis parece ser eliminada mediante metabolismo hepático. Aunque dichos procesos se bloquearan o alteraran, los niveles de almotriptán en el plasma se multiplicarían como máximo por dos, siempre y cuando la función renal (y el aclaramiento renal de almotriptán) no se viera alterada por la insuficiencia hepática.

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:

Código de estudio: 2012-01-I

Fecha de aprobación del protocolo: 07/02/2013

Nº de Lote: 10250 y 102051.

Centro: STE Pharma Systems Avda. Universitat Autònoma, 13 . Parc Tecnològic del Vallés 08290 Cerdanyola del Vallés, Barcelona, España.

Fecha de realización: 01/10/2012-30/11/2012.

Las condiciones fueron en paletas, 900 mL, 37°C, 50 rpm. Tras preparar los medios a los distintos pHs se filtró por 0.45 µM para degasificar.

Las muestras cuando se retiran a los distintos tiempos se filtran y se miden en el HPLC a 228nm.

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

El tamaño de los lotes del producto Test . Almotriptan 12,5 mg comprimidos recubiertos con película . Lote 12050 y Lote 12051 es de 100.000 comprimidos.

Este tamaño de lote (100.000 comprimidos) corresponde con el tamaño de lote industrial solicitado en la autorización de comercialización para su comercialización.

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

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 Genicum 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado ser bioequivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.