

Informe Público de Evaluación

GALANTAMINA MONTVEL 8 MG CAPSULAS DE LIBERACION 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

GALANTAMINA MONTVEL 8 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Principio Activo

GALANTAMINA

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/07/2017

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 Galantamina Montvel 8, 16 y 24 mg cápsulas de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Galantamina Montvel 8, 16 y 24 mg cápsulas de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Reminyl 8, 16 y 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada, que fueron autorizados 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 Montvel 8, 16 y 24 mg cápsulas de liberación prolongada EFG 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 Galantamina Montvel 8, 16 y 24 mg cápsulas de liberación prolongada 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

GALANTAMINA MONTVEL 8 MG CAPSULAS 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 CEP

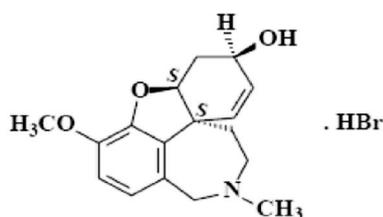
- Nomenclatura

I

NN: Galantamine Hydrobromide

Nombre químico: Hidrobromuro de (4aS,6R,8aS)-11-metil-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁NO₃.HBr

Masa molecular: 368.27

CAS No: [1953-04-4]

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

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP.

- Propiedades generales

GALANTAMINA, en forma de GALANTAMINA HIDROBROMURO es un polvo cristalino o amorfo, blanco o casi blanco. Bastante soluble en agua, muy poco soluble en etanol anhidro. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalado por CEP.

- 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.

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Cápsula dura de liberación prolongada. Cápsulas duras nº 1 de color blanco opaco con la inscripción %A+ en la tapa y %B+ en el cuerpo. Contiene un mini comprimido de color blanco, biconvexo y redondo.

La composición cualitativa es:

GALANTAMINA HIDROBROMURO
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102
TALCO
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
ESTEARATO DE MAGNESIO

Cápsula

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
GELATINA
LAURILSULFATO DE SODIO
AGUA

Tinta

GOMA SHELLAC
ALCOHOL DESHIDRATADO
ISOPROPILICO, ALCOHOL
1-BUTANOL
PROPILENGLICOL
AMONIACO, DISOLUCION CONCENTRADA DE
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
POTASIO, HIDROXIDO DE
AGUA PURIFICADA

Los CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en Blister pack comprises of clear PVC/PE/ PVdC as the forming material and Aluminium foil with heat seal lacquer coating as the lidding material.

- 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./USP y 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. o USP.

El excipiente gelatina es de origen animal y los proveedores del mismo certifican ausencia de 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 pack comprises of clear PVC/PE/ PVdC as the forming material and Aluminium foil with heat seal lacquer coating as the lidding material. 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 pack comprises of clear PVC/PE/ PVdC as the forming material and Aluminium foil with heat seal lacquer coating as the lidding material - 28

Val. Propuesta: 3 Years

Val. Abrir: Not applicable N/A

Val. Rec.: Not applicable N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura de liberación prolongada que contiene el principio activo, galantamina en la misma forma de hidrobromuro 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 modificada y según la guía europea *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 8 mg, por problemas de seguridad.

4.2. Exención

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

419-15. Estudio dosis única en ayunas.
420-15: Estudio dosis única con alimentos
CLCD-008-16: Estudio dosis múltiple con alimentos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

419-15

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. 7th Floor, The Great Eastern Summit-A, Plot No. 56, Sector-15, CBD Belapur, Navi Mumbai-400 614, Maharashtra, India.

Centro analítico: Aurobindo Pharma Limited. APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Hyderabad-500090 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 en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Galantamina 8 cápsulas de liberación prolongada (Aurobindo, India). Número de lote: GHSA15001-G. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 02/2017. Contenido: 101%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Reminyl XL 8 cápsulas de liberación prolongada (Shire Pharmaceuticals Limited, UK). Número de lote: EDL8MOO. Caducidad: 03/2016. Contenido: 104.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado en el periodo 2 por efectos adversos.

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

8-10 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 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}	98.99	94.83-103.33
AUC_{0-t}	94.45	89.14-100.07
$AUC_{0-\infty}$	94.29	88.98-99.91

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

420-15

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. 7th Floor, The Great Eastern Summit-A, Plot No. 56, Sector-15, CBD Belapur, Navi Mumbai-400 614, Maharashtra, India.

Centro analítico: Aurobindo Pharma Limited. APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Hyderabad-500090 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.

4.3.2.2. 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.

4.3.2.3. Formulación del test

Galantamina 8 cápsulas de liberación prolongada (Aurobindo, India). Número de lote: GHSA15001-G. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 02/2017. Contenido: 101%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Reminyl XL 8 cápsulas de liberación prolongada (Shire Pharmaceuticals Limited, UK). Número de lote: EDL8MOO. Caducidad: 03/2016. Contenido: 104.5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados en el periodo I por efectos adversos y otros dos en el periodo II por el mismo motivo.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

10 días.

4.3.2.7. Semivida

8-10 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}	90.97	84.13-98.37
AUC_{0-t}	95.11	91.03-99.37
$AUC_{0-\infty}$	95.39	91.32-99.65

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

CLCD-008-16

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Syngene International Limited. Human Pharmacology Unit Syngene International limited Clinical development, Tower I, Semicon Park, Electronics City, Phase- II, Hosur Road, Bangalore . 560 100, India

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited. 1-121/1, Miyapur, Hyderabad- 500 049, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple con alimentos y con 240 mL de agua.

4.3.3.3. Formulación del test

Galantamina 8 cápsulas de liberación prolongada (Aurobindo, India). Número de lote: GHSA15001-G. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 02/2017. Contenido: 101%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Reminyl XL 8 cápsulas de liberación prolongada (Shire Pharmaceuticals Limited, UK). Número de lote: GBL9W00. Caducidad: 01/2018 Contenido: 100.4%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 40 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico 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

15 días.

4.3.3.7. Semivida

8-10 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 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
$C_{max\ ss}$	99.72	96.71-102.82
$C_{\tau\ ss}$	103.18	96.29-110.56
$AUC_{0-\tau\ ss}$	97.37	94.15-100.71

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 galantamina, en forma de galantamina hidrobromuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Galantamina Montvel 8, 16 y 24 mg cápsulas de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.