



Informe Público de Evaluación

ELETRIPTAN MONTVEL 40 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⁾

ELETRIPTAN MONTVEL 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

ELETRIPTAN

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/09/2018

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 la autorización y registro de los medicamentos genéricos Eletriptan Montvel 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Eletriptan Montvel 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (eletriptan, en forma de eletriptan hidrobromuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Relpax comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional

La seguridad y la eficacia de eletriptan, en forma de eletriptan 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. Eletriptan Montvel 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película 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 Eletriptan Montvel 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película 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

ELETRIPTAN MONTVEL 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo ELETRIPTAN, en forma de ELETRIPTAN HIDROBROMURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

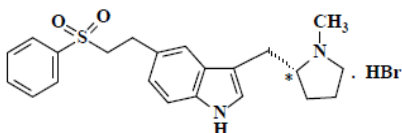
ELETRIPTAN, en forma de ELETRIPTAN HIDROBROMURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Eletriptan hidrobromuro

Nombre químico: (R)-3-[(1-methyl-2-pyrrolidinyl) methyl]-5-[2-(phenylsulphonyl)ethyl]- 1h-indole monohydrobromide

Estructura:



* asymmetric centre

Fórmula molecular: $C_{22}H_{26}N_2O_2$ HBr

Masa molecular: 463,43

CAS No: [177834-92-3]

La sustancia activa, ELETRIPTAN, en forma de ELETRIPTAN HIDROBROMURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

ELETRIPTAN, en forma de ELETRIPTAN HIDROBROMURO es un polvo blanquecino a marrón ligeramente higroscópico, fácilmente soluble en metanol y muy ligeramente soluble en agua.

- 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

ELETRIPTAN, en forma de ELETRIPTAN 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: Comprimidos recubiertos con película de color naranja, redondo [6,5 mm de diámetro] biconvexos grabado con «EL» en una cara y «20» en la otra.

La composición cualitativa es:

ELETRIPTAN HIDROBROMURO
CELULOSA MICROCRISTALINA PH112
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA 2910
LACA ALUMINIO AMARILLO FD&C 6 (E110)
LACTOSA MONOHIDRATO
TRIACETINA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Blister blanco opaco de PVC/PVdC –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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad según Ph. Eur.

- 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: lactosa monohidrato y laca aluminio amarillo FD&C 6
Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y los habituales para esta forma farmacéutica.
Se declara que los excipientes no tienen 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 blanco opaco de PVC/PVdC –aluminio. 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 blanco opaco de PVC/PVdC –aluminio. - 2
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: Not applicable N/A
Val. Rec.: Not applicable N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Blister blanco opaco de PVC/PVdC –aluminio. - 4
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: Not applicable N/A
Val. Rec.: Not applicable N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Blister blanco opaco de PVC/PVdC –aluminio. - 2
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: Not applicable N/A
Val. Rec.: Not applicable N/A
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Blister blanco opaco de PVC/PVdC –aluminio. - 4
Val. Propuesta: 2 años
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 un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, eletriptan, en la misma forma de hidrobromuro que el medicamento de referencia Relpax. 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 inmediata y según la guía europea "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 40 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a la dosis de 20 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película 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

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

381-14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited. 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.

4.3.1.2. 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

Eletriptan 40 mg comprimidos recubiertos con película (Aurobindo Pharma, India). Número de lote: EA4016002-F. Tamaño del lote: 99.938 comprimidos. Caducidad: 10/2018. Contenido: 102.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Relpax 40 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer, España). Número de lote: E10610138 S. Caducidad: 09/2017. Contenido: 101.1%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales, otros dos sujetos lo hicieron por el mismo motivo en el periodo II y dos sujetos fueron retirados por efectos adversos en el periodo I. Además el sujeto número 20 no tenía concentraciones plasmáticas en el periodo II tras el tratamiento con la referencia, y no fue incluido en el análisis estadístico.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.1.7. Semivida

7 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de eletriptan 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}	95.11	87.554-103.34
AUC _{0-t}	100.31	95.66-105.19

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.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla excluyendo el sujeto número 20 debido a que no tuvo concentraciones plasmáticas con la referencia en el periodo II.

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.86	87.28-103.09
AUC_{0-t}	100.10	95.47-104.95

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 tanto incluyendo el sujeto #20 como sin incluir. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo eletriptan, en forma de eletriptan 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 eletriptan, en forma de eletriptan hidrobromuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Eletriptan Montvel 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.