



Informe Público de Evaluación

MEMANTINA MABO 10 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 del 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⁾

MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

MEMANTINA

Titular de la autorización de comercialización

MABO FARMA, S.A

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

16/05/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VIA ORAL

Condiciones de dispensación

CON RECETA MEDICA. DIAGNOSTICO HOSPITALARIO

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización. Para una información detallada de los cambios que pudieran haberse producido tras la autorización consulte la sección 7 "Procedimientos llevados a cabo tras la autorización del medicamento."

1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (MEMANTINA) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Axura comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado. La seguridad y la eficacia de MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO, han sido demostradas en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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 MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

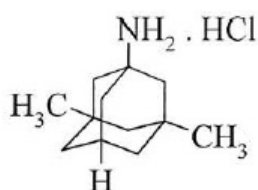
2.1. Sustancia Activa

MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO

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

- Nomenclatura

INN: Memantine hydrochloride
Nombre químico: 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride
Estructura:





Fórmula molecular: C₁₂H₂₁N . HCl
Masa molecular: 215,77 g/mol
CAS No: [41100-52-1]

La sustancia activa, MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph. Eur.

- Propiedades generales

MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, soluble en agua y fácilmente 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. Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO 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:

Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg son de color amarillo, forma ovalada con una línea de rotura en una cara.

La composición cualitativa es:

MEMANTINA HIDROCLORURO

ALCOHOL POLIVINILICO
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO MAGNESICO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172)
POLIETILENGLICOL 3350 (MACROGOL 3350)
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster 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 de 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 compromiso de validar con lotes industriales 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.

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 blíster 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 el producto/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-PVDC/Aluminio - 30, 50, 56, 112

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA que contiene el principio activo, MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO en la misma forma que el medicamento de referencia Axura comprimidos recubiertos con película. 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)" el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 10 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a la dosis de 20 mg, ya que se trata de un COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, de un fármaco con alta solubilidad y 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 de dosis única de 10 mg en ayunas con voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

GE/09/MEM/2/10

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: CIM Sant Pau. IIB Sant Pau. Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret. Barcelona, España.

Centro analítico: SFBC Anapharm Europa S.L. C/ Encuny nº 22, 2ª. 08038 Barcelona (Spain).

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

MEMANTINA MABO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (Grupo Uriach S.A). Número de lote: D002. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 10/2011. Contenido: 99.04%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Axura 10 mg (Merz Pharmaceuticals GmbH). Número de lote: 849227. Caducidad: 09/2012. Contenido: 97.00%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos (12 hombres y 12 mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 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.

4.3.1.6. Periodo de lavado

25 días.

4.3.1.7. Semivida

46-47 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de memantina 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 trapecial 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
Cmax (pg/mL)	98.82	95.53 – 101.50
AUC0-72 (pg*h/mL)	99.74	97.14 – 101.96

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax 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 MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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

El principio activo MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO ha demostrado su eficacia y perfil de seguridad a lo largo de los años y este medicamento ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.