



# Informe Público de Evaluación

## MEMANTINA MABO 20 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.es](http://www.aemps.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

MEMANTINA MABO 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

MEMANTINA, MEMANTINA

### Titular de la autorización de comercialización

MABO FARMA, S.A

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

24/04/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

-

<sup>(1)</sup> 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. Datos Químicos y Farmacéuticos

MEMANTINA MABO 20 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.

### 1.1. Sustancia Activa

MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO

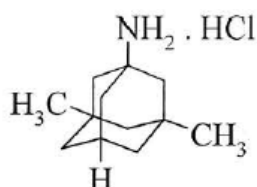
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Memantine hydrochloride

Nombre químico: 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N} \cdot \text{HCl}$

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.

## 1.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Los comprimidos recubiertos con película de 20 mg son de color rojo pálido, 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)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (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.

### - 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 - 28, 56

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales

## 1. 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 GENERICO - NO CONSTA. Por consiguiente, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

### 1.1.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

XXXXXX

#### 1.1.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: XXXX

Centro analítico: XXXXX

Investigador principal: XXXXXX  
Fecha del protocolo: XXXXX  
Fecha de aprobación por el comité ético: XXXXXXXX  
Fecha de aprobación por la agencia reguladora: si hubiese  
Fechas de la parte clínica: XXXXXXXX  
Periodo 1: XXXXXXXX  
Periodo 2: XXXXXXXX  
Fechas de la parte analítica: XXXXXXXX  
Muestras conservadas durante XXX días a -XXXX °C.  
Monitorización:  
Auditoría:  
Inspección:

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

#### 1.1.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con XXX ml de agua.

Tiempos de muestreo:

#### 1.1.1.3. Formulación del test

MEMANTINA MABO 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG en la forma farmaceutica COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA (XXXXXX, XXXXXX). Número de lote: XXXXXXXX. Tamaño del lote: XXXX.XXX. Caducidad: XXXXXX. Contenido: XXXXX%.

Tamaño del lote comercial: XXXXXXXX  
Fecha de fabricación: XXXXX

#### 1.1.1.4. Formulación de referencia

XXXXXXXX XX mg XXXXXXXX (XXXXX). Número de lote: XXXXXXXX. Caducidad: XXXXXXXX. Contenido: XXXX%.

#### 1.1.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron XXXX sujetos, con edades comprendidas entre XX y XX años. Fueron tratados XX sujetos, XX 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.

#### 1.1.1.6. Periodo de lavado

XX días.

#### 1.1.1.7. Semivida

XX h.

#### 1.1.1.8. Método analítico

Para la determinación de XXXXXXXX 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).

Método analítico: HPLC-MS/MS.

Anticoagulante:

Estándar interno:

Ponderación:

Validación previa al estudio.

Validado entre XXX - XXXX ng/mL. LLOQ: XXX ng/mL

Selectividad:

Linealidad

Exactitud intra- e inter-día

Precisión intra- e inter-día

Recuperación del analito y del IS

Efecto matriz

Integridad de la dilución

Estabilidad

Estabilidad de las soluciones stock a largo plazo y a corto plazo del analito y del IS:  
XX días a – XX °C y XX días a XX °C

Estabilidad del analito en plasma humano a largo plazo: XX días a – XX °C.

Estabilidad del analito en plasma humano a corto plazo: XX días a XX °C.

Estables tras XX ciclos de congelación-descongelación (de – XX °C)

Estabilidad post-preparativa:

Estabilidad del extracto seco:

Estabilidad en el autoinyector:

Validación durante el estudio

Validado entre XXX - XXXX ng/mL  
Los calibradores cumplen con los criterios de aceptación individualmente y globalmente (exactitud y precisión inter-run).  
XX runs con sus rectas de calibración.  
Cada run tiene XX QCs (XXX ng/mL, XXX ng/mL, XXX ng/mL) por duplicado.  
XX QCs son más del 5% del número de muestras analizadas por run (XX muestras por sujeto y X sujeto por run = XX muestras, X periodos = XX).  
Los QC cumplen los criterios de aceptación de cada run individualmente y globalmente (precisión y exactitud inter-run)  
Re-análisis:  
Se re-analizaron XX muestras de un total de XXX (XX %).  
Los reanálisis fueron por motivos justificados.  
Incurred Sample Reanalysis  
Se reanalizaron XX muestras (%). Los resultados cumplen el criterio de aceptación: más del 67% (3/4) de las muestras presentan una desviación menor del 20%.  
Se presentan cromatogramas del 20% de los sujetos.

#### 1.1.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

Programa farmacocinético:

#### 1.1.1.10. 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%.

Programa estadístico: SAS® v 9.1 mixed procedure

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$		
AUC <sub>0-t</sub>		

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.

Carcaterización farmacocinética:

Tabla con resultados sin transformación logarítmica

Se presentan perfiles individuales a escala original y logarítmica y visualmente se consideran aceptables

No hubo concentraciones pre-dosis.

El  $T_{max}$  no se observa en el primer tiempo de muestreo

La extrapolación del AUC fue menor del 20% en todos los casos

Valor del  $C_{max}$  mínimo: XXX ng/mL. LLOQ = XX ng/mL, no es capaz de detectar niveles del 5% del  $C_{max}$  más bajo (XXX pg/ml). Sin embargo teniendo en cuenta que el periodo de lavado es suficiente amplio respecto a la semivida del fármaco y que no hubo pre-dosis se garantiza que no exista un efecto de arrastre desigual.

Valor del  $C_{max}$  máximo: XXX ng/mL. ULOQ: XXX ng/mL. No fue necesario diluir muestras

Análisis estadístico:

Se presentan los resultados del programa estadístico donde se comprueba que los grados de libertad son correctos para el número de sujetos analizados.

Efecto secuencia

Efecto periodo

Método de análisis: Proc GLM

Desviaciones del protocolo

Hubo XX desviaciones en el tiempo de toma de muestras que fueron tenidas en cuenta.

Medicación concomitante:

Sujeto XXX tomó XXXX

Seguridad

Un total de XX acontecimientos adversos: XX con el test y XX con la referencia. No se registró ningún acontecimiento adverso grave.