



# Informe Público de Evaluación

## Memantina Tarbis 10 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos (1)

Memantina Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

MEMANTINA HIDROCLORURO

### Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/02/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

(1) El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Memantina Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Memantina Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (memantina) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Axura 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de memantina, en forma de memantina hidrocloreto, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Memantina Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

MEMANTINA TARBIS 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

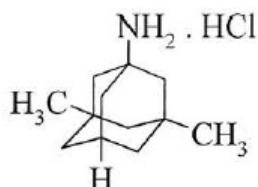
MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO

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:* C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N . 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  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
POLI(ALCOHOL VINILICO)  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172)  
MACROGOL 3350  
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-Al

Val. Propuesta: 36 meses

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 memantina, en forma de memantina hidrocloreto, en la misma sal que el medicamento de referencia Axura. 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/EWP/QWP/1401/98 rev. 1/corr\*), 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 comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, 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

Dosis única en ayunas

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

GE/09/MEM/2/10. Eudra-CT No. 2010-023194-19.

#### 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 C/Sant Antoni Maria Claret, 167 – 08025 Barcelona (España).

Centro analítico: Anapharm Europe. C/Encuny nº 22 2ª planta; 08038 Barcelona, España.

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 AEMPS.

#### 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 Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película (Grupo Uriach S.A). Número de lote: 1001 (D002). Tamaño del lote: 100.000. Caducidad:10/11. Contenido: 99.04%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Axura 10 mg comprimidos recubiertos con película (Merz Pharmaceutical GMBH CO). Número de lote: 849227. Caducidad: 09/2012. Contenido: 97%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 41 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

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 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
$C_{max}$	98.47	95.53 – 101.50
AUC <sub>0-72</sub>	99.52	97.14 - 101.96

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo memantina, en forma de memantina hidrocloreto, 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 memantina, en forma de memantina hidrocloreto, está suficientemente demostrada. El medicamento Memantina Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.