



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

Informe Público de Evaluación

MANTINEX FLAS 20 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 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)

MANTINEX FLAS 20 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG

Principio Activo

MEMANTINA

Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

28/02/2013

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.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8

28022 MADRID

TEL: 91 822 50 28

FAX: 91 822 50 10

1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Mantinex Flas 20 mg comprimidos bucodispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Mantinex Flas 20 mg comprimidos bucodispersables 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, teniendo en cuenta que a efectos legales todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran que son la misma forma farmacéutica.

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. Mantinex Flas 20 mg comprimidos bucodispersables 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 Mantinex Flas 20 mg comprimidos bucodispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

MANTINEX FLAS 10 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG contiene como principio activo MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE.

2.1. Sustancia Activa

MEMANTINA, en forma de MEMANTINA HIDROCLORURO

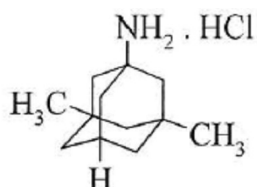
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Memantine hydrochloride

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

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$

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/tener contacto con alimentos.

- 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:

Mantinex Flas 10 mg es un comprimido bucodispersable de color rosa, redondo, plano, con bordes biselados y marcado con "10" en una cara.

La composición cualitativa es:

MEMANTINA HIDROCLORURO

POLACRILINA

ASPARTAMO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIDO DE SODIO

LACTOSA MONOHIDRATO

MANITOL

OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

AROMA DE MENTA

AGUA PURIFICADA (excipiente auxiliar de la formulación que se elimina durante la fabricación)

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en blíster Pelable Aluminio/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

Uso de excipientes especiales: -

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato, aspartamo, manitol.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

El único excipiente de origen animal es la lactosa. Presentan declaración conforme a que es apta para el consumo humano y ausencia de riesgo TSE/BSE.

- 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 Pelable Aluminio/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.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Pelable Aluminio/Aluminio –

Val. Propuesta: 24 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 bucodispersable que contiene el principio activo, memantina, en forma de memantina hidrocloreto, en la misma forma farmacéutica 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 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 20 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg, ya que se trata de un comprimido bucodispersable con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, de un fármaco 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

Dosis única en ayunas. Dosis 20 mg.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

1458

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: PharmaNet Canada Inc. 2500 rue Einstein, Québec (Québec), Canada G1P 0A2.

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 abierto, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos, cruzado de dosis única en ayunas, con 200 mL de agua el producto de referencia y el test sin agua al tratarse de un comprimido bucodispersable.

4.3.1.3. Formulación del test

Mantinex Flas 20 MG comprimidos bucodispersables EFG (Geneparm S.A., Greece). Número de lote: DMM-01-20 (PO). Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 10/2012. Contenido: 100.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Ebixa 20 mg comprimidos recubiertos con película (H.Lundbeck Valby, Denmark). Número de lote: 152181. Caducidad: 02/2015. Contenido: 100.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 20 sujetos, con edades comprendidas entre 26 y 60 años. Fueron tratados 20 sujetos, 20 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

28 días.

4.3.1.7. Semivida

55 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 los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.42	97.12-103.83
AUC ₀₋₇₂	98.88	97.72-100.06

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 Mantinex Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.