



Informe Público de Evaluación

MEMANTINA VIRFUTON 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 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⁾

MEMANTINA VIRFUTON 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

MEMANTINA, MEMANTINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS LESVI, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/11/2013

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. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Memantina Virfuton 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Memantina Virfuton 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (memantina, en forma de memantina hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Axura 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de memantina, en forma de memantina hidrocloreto se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Memantina Virfuton 10 y 20 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 de disolución in vitro de acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC donde se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en la guías apropiadas. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Memantina Virfuton 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

MEMANTINA VIRFUTON 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.

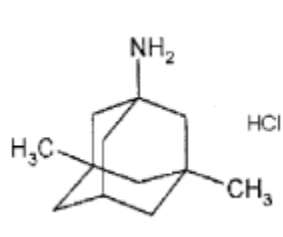
2.1. Sustancia Activa

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-dimethyl adamantane Hydrochloride
Estructura:



Fórmula molecular: C₁₂H₂₁N.HCl
Masa molecular: 215,77 g/mol
CAS No: 4110-52-1

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 cristalino blanco o casi blanco, fácilmente 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.

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:

Memantina Virfuton 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco, oblongos, biconvexos y con ranura.

La composición cualitativa es:

MEMANTINA HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIPROMELOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

OPADRY Y-1-7000

POLIETILENGLICOL 400 (MACROGOL 400)

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

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

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster PVDC/Al.

- 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal.

- 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 PVDC/Al. 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 - PVDC/Al

Val. Propuesta: 3 años

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 comprimidos recubiertos con película que contiene el principio activo, memantina, en forma de memantina hidrocloreto en la misma sal que el medicamento de referencia Axura 10 y 20 mg comprimidos. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (memantina, en forma de hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

4.2. Exención

De acuerdo con la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado sin excipientes que se conozca que afecten a la absorción, solubilidad y estabilidad de los fármacos. Se trata de un producto con perfiles de disolución rápidos (>85% en 30 minutos) y semejantes a los del producto de referencia en el aparato II de la Farmacopea Europea a 50 r.p.m. y 37°C, en medios de disolución tamponados según la Farmacopea Europea a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y al pH de mínima solubilidad.

4.3. Estudios Clínicos

Se aportan los estudios in vitro así como los datos necesarios para realizar una bioexención basándose en su alta solubilidad y permeabilidad.

Margen terapéutico: Memantina no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2 – 6.8) y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Permeabilidad / absorción: Se demuestra bibliográficamente que el fármaco se absorbe más del 85% por medio de estudios de biodisponibilidad absoluta, teniendo en cuenta el fármaco inalterado en orina y los metabolitos oxidativos o conjugados obtenidos en orina y heces.

Excipientes:

Los excipientes incluidos en la formulación de memantina comprimidos son ampliamente usados en formulación de sólidos orales para administración oral y específicamente en comprimidos de liberación inmediata.

Los excipientes elegidos para la formulación del núcleo del producto Test son los mismos que los excipientes que se presentaron en la formulación inicial del producto de referencia (Ebixa, de H. Lundbeck A/S autorizado por procedimiento centralizado en 15.05.2002).

Los siguientes excipientes: *lactosa monohidrato*, *celulosa microcristalina*, *silice coloidal anhidro*, *talco* y *estearato magnésico* son los excipientes iniciales del producto de referencia (Ebixa 10 mg comprimidos recubiertos con película).

Más tarde, Ebixa experimentó un cambio en la formulación del núcleo y actualmente el producto de referencia está aprobado con los siguientes excipientes: *celulosa microcristalina*, *croscarmelosa sódica*, *silice coloidal anhidro* y *estearato magnésico*.

Actualmente, el producto de referencia con la nueva formulación no está comercializado en España.

El desarrollo de la fórmula de Memantina 10 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película y la bioexención se realizaron en Abril 2011, cuando el producto de referencia comercializado en España llevaba la formulación inicial.

Los excipientes de la formulación test y la referencia inicial son exactamente los mismos a excepción del talco. Y entre la formulación test y la referencia actual, únicamente varían lactosa en el test y croscarmelosa en la referencia.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución en los tampones de la Farmacopea Europea a pH 1.2, 4.5 y 6.8. Estos perfiles se realizan en el aparato II (paletas) de la Farmacopea Europea a 50 r.p.m. y 37°C/900 mL. Se comprueba en todos los casos una disolución rápida o muy rápida y semejante entre test y referencia.

Así se presentan los perfiles de disolución de:

-Ebixa 10 mg comprimidos recubiertos con película: Lotes: 945883 y 047482.

-Ebixa 20 mg comprimidos recubiertos con película: Lotes: 946004 y 047722.

-Memantina 10 mg comprimidos recubiertos con película: Lotes: GAL10058 y GAL10080.

-Memantina 20 mg comprimidos recubiertos con película: Lotes: GAL10059 y GAL10081.

Se disuelven $\geq 85\%$ en 15 minutos a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

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 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, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Memantina Virfuton 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.