

Informe Público de Evaluación

MEBEVERINA TARBIS 135 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

MEBEVERINA TARBIS 135 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

MEBEVERINA

Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

12/05/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (mebeverina, en forma de mebeverina hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Colofac 135 mg comprimidos recubiertos autorizado en UK (el estudio se realizó en 2016 antes del Brexit).

La calidad, seguridad y la eficacia de mebeverina, en forma de mebeverina 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. Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película 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 Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

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

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento MEBEVERINA TARBIS 135 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 135 mg de MEBEVERINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 405 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster de Alu/PVC y en blíster de PVC/PVDC-aluminio.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

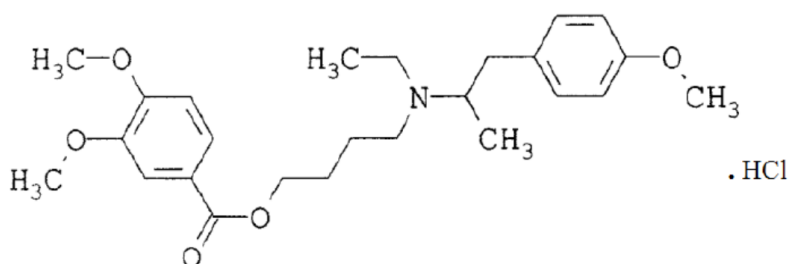
Nomenclatura

INN: MEBEVERINA, en forma de MEBEVERINA HIDROCLORURO

Número CAS: 2753-45-9

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 466.0 g/mol

Fórmula molecular: $C_{22}H_{35}NO_5 \cdot HCl$

Propiedades generales

El hidrocloreuro de mebeverina es un polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en agua y cloruro de metileno, prácticamente insoluble en éter. La fórmula presenta un centro quiral y el API consiste en una mezcla racémica de los dos enantiómeros. No hay evidencia de que existan distintas formas polimórficas de hidrocloreuro de mebeverina.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 135 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos y lisos en ambas caras.

Diámetro: 10,0 mm y **grosor:** 4,3 mm.

Composición cualitativa:

MEBEVERINA HIDROCLORURO

LACTOSA MONOHIDRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

POVIDONA K 30

TALCO

ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento:

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

HIPROMELOSA

MACROGOL 400

Envase: blíster de Alu/PVC y blíster de PVC/PVDC-aluminio

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

EL excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster de Alu/PVC y en blíster de PVC/PVDC-aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, mebeverina, en forma de mebeverina hidrocloreto en la misma forma que el medicamento de referencia Colofac. 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" (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis 135 mg.

El clorhidrato de mebeverina se metaboliza principalmente por medio de esterasas, que inicialmente dividen los enlaces de éster en ácido vertárico y alcohol de mebeverina. El principal metabolito del plasma es el DMAC (ácido carboxílico desmetilado, por sus siglas en inglés). La mebeverina no se excreta como tal, sino que se metaboliza completamente; los metabolitos se excretan casi por completo. El ácido vertárico y el alcohol de mebeverina se excretan en la orina; en parte como el correspondiente ácido carboxílico (MAC) y en parte como DMAC.

4.2. Exención

No aplica ya que se solicita sólo una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

623-14: Estudio de dosis única en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

623-14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380 061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd., Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380 061, Gujarat, India.

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

Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película (Medreich Limited, India). Número de lote: EB15044A. Tamaño del lote: 125000 comprimidos. Caducidad: 07/2016. Contenido: 98.2%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Colofac 135 mg comprimidos recubiertos con película (Abbott Healthcare, UK). Número de lote: 633273. Caducidad: 02/2019. Contenido: 99.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico 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

9 días.

4.3.1.7. Semivida

1 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de mebeverina 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:

Mebeverine Acid

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

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T/R)%			
$\ln C_{\max}$	359.440	368.890	97.4	88.54 - 107.23	24.4	98.4
$\ln AUC_{0-t}$	736.780	743.429	99.1	95.79 - 102.54	8.6	100.0

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. No se observan diferencias relevantes en $T_{\max}$.

Parameters (Units)	Mean $\pm$ SD (un-transformed data)	
	Test Product-T	Reference Product-R
$T_{\max}$ (h)*	0.833 (0.500 - 1.750)	0.833 (0.500 - 3.000)
$C_{\max}$ (ng/mL)	393.154 $\pm$ 177.7667	417.102 $\pm$ 223.4497
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	793.041 $\pm$ 334.3003	803.513 $\pm$ 348.2885
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	796.446 $\pm$ 334.4484	807.213 $\pm$ 349.0192
λ_z (1/h)	0.540 $\pm$ 0.0689	0.552 $\pm$ 0.0663
$t_{1/2}$ (h)	1.306 $\pm$ 0.1828	1.275 $\pm$ 0.1672
AUC_%Extrap_obs (%)	0.482 $\pm$ 0.2706	0.513 $\pm$ 0.2862

* $T_{\max}$ is represented in median (min-max) value.

Desmethyl Mebeverine Acid:

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product-T	Reference Product-R	Ratio (T/R)%			
$\ln C_{\max}$	517.016	504.689	102.4	96.40 - 108.87	15.3	100.0
$\ln AUC_{0-t}$	1107.650	1080.207	102.5	100.13 - 105.01	6.0	100.0

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. No se observan diferencias relevantes en $T_{\max}$.

Parameters (Units)	Mean $\pm$ SD (un-transformed data)	
	Test Product-T	Reference Product-R
$T_{\max}$ (h)*	1.000 (0.667 - 1.750)	1.000 (0.833 - 3.000)
$C_{\max}$ (ng/mL)	545.659 $\pm$ 191.7605	535.338 $\pm$ 188.9426
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1162.225 $\pm$ 371.6944	1132.945 $\pm$ 361.9454
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1176.775 $\pm$ 374.4666	1146.970 $\pm$ 364.5364
λ_z (1/h)	0.269 $\pm$ 0.0541	0.261 $\pm$ 0.0591
$t_{1/2}$ (h)	2.674 $\pm$ 0.5148	2.781 $\pm$ 0.6135
AUC_%Extrap_obs (%)	1.281 $\pm$ 0.3739	1.280 $\pm$ 0.4366

* $T_{\max}$ is represented in median (min-max) value.

Veratric Acid:

Sólo descriptivo:

Parameters (Units)	Mean $\pm$ SD (un-transformed data)	
	Test Product-T	Reference Product-R
$T_{\max}$ (h)*	0.667 (0.333 - 1.500)	0.667 (0.500 - 3.000)
$C_{\max}$ (ng/mL)	5100.258 $\pm$ 982.4509	5135.586 $\pm$ 1348.1138
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	12328.493 $\pm$ 3271.7143	12172.162 $\pm$ 3524.8266
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	12467.606 $\pm$ 3310.9848	12308.361 $\pm$ 3556.4637
λ_z (1/h)	0.379 $\pm$ 0.0802	0.372 $\pm$ 0.0674
$t_{1/2}$ (h)	1.906 $\pm$ 0.3887	1.922 $\pm$ 0.3469
AUC_%Extrap_obs (%)	1.105 $\pm$ 0.3784	1.132 $\pm$ 0.3630

* $T_{\max}$ is represented in median (min-max) value.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo mebeverina, en forma de mebeverina 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 calidad, seguridad y la eficacia del medicamento Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película EFG están suficientemente demostradas. El medicamento Mebeverina Tarbis 135 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.