

INFORME FINAL DE ESTUDIO SINOPSIS



ESTUDIO ABIERTO, DE DOS PERÍODOS, DOS TRATAMIENTOS, DOS SECUENCIAS, CRUZADO, ALEATORIZADO, DE DOSIS ÚNICA DE DOS PREPARADOS ORALES CONTENIENDO 10 mg DE MEMANTINA (ASOFARMA DE MÉXICO, S.A de C.V. vs AKATINOL 10 mg, LABORATORIOS DERMATOLÓGICOS DARIER, S.A. de C.V.) EN VOLUNTARIOS SANOS EN AYUNO.

**ESTUDIO DESARROLLADO POR:
INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA Y BIOFARMACÉUTICA S.A. DE C.V (IFAB).**

Periférico Sur # 4927 Col. Arenal Tepepan CP 14610 México

**LABORATORIO PATROCINADOR
ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.**

Calzada México Xochimilco No. 43, Col. San Lorenzo Huipulco

Delg. Tlalpan, México, D.F., CP 14370

**SINOPSIS ELABORADA POR:
GERENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS – LABORATORIOS RAFFO S.A**

Fecha informe final: Enero del 2010

Fecha sinopsis: Setiembre del 2011

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



PATROCINADOR	ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.
NOMBRE DEL PRODUCTO TERMINADO	EUTEBROL ® (Clorhidrato de memantina, 10 mg, comprimidos)
NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO	MEMANTINA
TITULO DEL ESTUDIO	Estudio de Bioequivalencia de Memantina, 10 mg, comprimidos recubiertos.
INVESTIGADORES y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA	Director General: Dr. Fermín Valenzuela Responsable Área Clínica e Investigadora principal: Dra. Yamanqui Ibáñez Romo. Responsable Área Analítica: Luis Jesús García Aguirre. Coordinador Del Proyecto: QFB Manuel Jiménez Vargas Responsable de Aseguramiento de la Calidad: Olivia León Cardoso.
LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica S.A. de C.V (IFAB), México D.F.
FECHAS ESTUDIO CLINICO	Período I: Septiembre 28 de 2009. Período II: Octubre 26 de 2009.
OBJETIVO	Establecer la Bioequivalencia, comparando la biodisponibilidad de una dosis única de 10 mg de Eutebrol ® en comprimidos elaborados por Monte Verde S.A. para Asofarma de México frente a comprimidos de Akatinol ® 10 mg elaborados en Alemania por Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, para su distribución en

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



	México por Laboratorios Dermatológicos Darier S.A. de C.V.
METODOLOGÍA	El estudio de Bioequivalencia de Clorhidrato de Memantina 10 mg comprimidos se desarrolló mediante la comparación de la magnitud y velocidad de absorción “in vivo” entre los medicamentos Akatinol ® (innovador) y Eutebrol ® (prueba) en voluntarios sanos de ambos sexos. Los voluntarios recibieron los comprimidos en dos fechas (ciclos o períodos) diferentes, con un intervalo de lavado de cuatro semanas. Se asignó a cada voluntario una dosis única de 10 mg de cada uno de los medicamentos de forma aleatoria en cada período o ciclo. Las muestras se analizaron en plasma sanguíneo, según el método bioanalítico oportunamente desarrollado y validado por Ifab
NÚMERO DE VOLUNTARIOS	32 voluntarios sanos (16 hombres y 16 mujeres).
DIAGNÓSTICO Y PRINCIPALES CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS	Voluntarios hombres y mujeres sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 55 años, que tengan un peso de $\pm 15\%$ del apropiado según la edad y la talla, que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que no presenten ninguna anomalía en los exámenes clínicos efectuados antes del estudio para su selección ni ningún antecedente patológico en su historia médica.
PRODUCTO REFERENCIA (R) FORMULACIÓN ELABORADO POR	Akatinol ® 10 mg Comprimidos Merz Pharma GMBH & Co KGaA. (Alemania), para su distribución en México por Lab. Dermatológicos Darier S.A. de C.V.

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



LOTE	841448
DESCRIPCIÓN	Comprimido conteniendo Clorhidrato de Memantina equivalente a 10 mg de Memantina..
MODO DE ADMINISTRACIÓN	Un comprimido de Akatinol ® 10 mg, vía oral con administración de 250 ml de agua y en una postura adecuada (sentados)
PRODUCTO TEST (T) FORMULACIÓN ELABORADO POR	Eutebrol ® 10 mg Comprimidos Laboratorios Monte Verde (Argentina) p/ Asofarma de México
LOTE	60492
DESCRIPCIÓN	Comprimido conteniendo clorhidrato de Memantina equivalente a 10 mg de Memantina.
MODO DE ADMINISTRACIÓN	Un comprimido de Eutebrol ® 10 mg, vía oral con administración de 250 ml de agua y en una postura adecuada (sentados)
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	96 horas aproximadamente por período, posteriormente a la administración del medicamento.
TIEMPOS DE TOMA DE MUESTRAS	Después de la administración de Memantina, se tomaron muestras de sangre de la vena ante-cubital de cada voluntario a los siguientes tiempos: 0.25, 0.5, 1, 1.50, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 22, 36, 48, 72 y 96 horas después de la administración de cada medicamento.
ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS	El método utilizado para la cuantificación de Memantina fue una técnica de extracción por precipitación de proteínas con separación por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) a través de una columna de fase reversa y detección por MS/MS. La validación del método incluyó la determinación de la

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



	estabilidad del analito en el fluido biológico bajo condiciones de almacenamiento y procesamiento, demostrando aplicabilidad en el presente estudio.	
METODOS ESTADÍSTICOS Y CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE OBJETIVOS	Se obtuvo el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax)_ del gráfico de Niveles plasmáticos de droga vs. Tiempo de cada_sujeto. Los valores resultantes de la transformación logarítmica de estos parámetros se utilizaron para las comparaciones estadísticas_ (ANOVA de efectos mixtos). Se calcularon los límites del Intervalo de Confianza del 90% para el cociente de los parámetros farmacocinéticas log transformados. ____Criterio de Bioequivalencia: cada intervalo de confianza calculado debe estar comprendido_en el intervalo de aceptación de 80.00 a 125.0	
RESULTADOS		
PARAMETROS	MEDIA ± SD	
	TEST (T)	REFERENCIA (R)
Tmax (h)	3.17 ± 1.20	3.21 ± 1.35
Cmax (ng/mL)	15.50 ± 4.14	15.68 ± 4.11
AUC0-t (ng*h/mL)	756.68 ± 203.92	764.79 ± 220.88
AUC0-∞ (ng*h/mL)	1113.20 ± 327.91	1089.13 ± 306.74
Ke (1/h)	0.013 ±0.003	0.014 ± 0.002
T½ (h)	58.32 ± 14.32	52.72 ± 9.34
	ESTIMADOR PUNTUAL	IC 90% ≥ 80 ≤ 125
ln (Cmax)	98.58	94.10 – 103.27
ln (AUC 0-t)	99.65	95.48 – 104.01
ln (AUC 0-∞)	102.08	96.85 – 107.60
BIOEQUIVALENCIA	BIOEQUIVALENTES	
REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS: No se observó ningún evento adverso grave durante el desarrollo de este estudio.		
CONCLUSIÓN: La formulación test de Eutrebrol ® 10 mg comprimidos recubiertos elaborada por Laboratorios Monte Verde S.A. es intercambiable o Bioequivalente a la formulación		

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



referencia de Akatinol® 10 mg elaborada por Merz Pharma GMBH & Co KGaA

FECHA DEL REPORTE

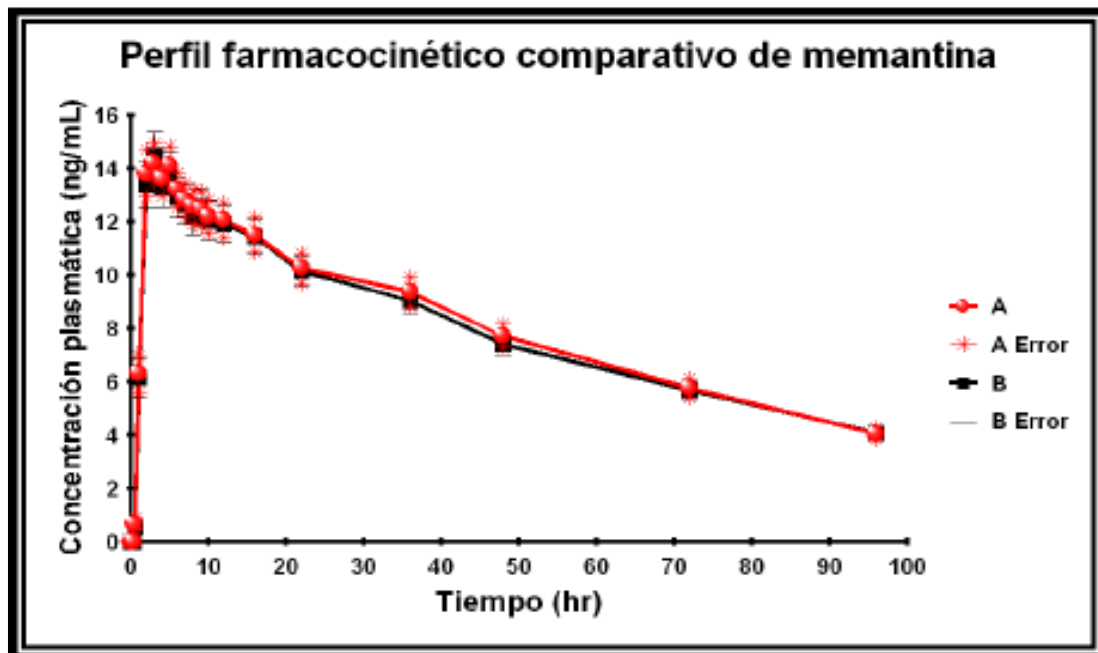
Enero de 2010

GRAFICO COMPARATIVO

Concentración (ng/ml) vs Tiempo (h) para ambas formulaciones

A = Formulación Referencia

B = Formulación Test



Perfil farmacocinético promedio de Memantina $\pm$ error estándar en escala normal (A: Akatinol; B: Eutebrol)

BE Memantina 10 mg

SINOPSIS



BIBLIOGRAFIA

- Canadian Health Protection Branch (HPB), **Drugs Directorate Policy: CI standard for comparative bioavailability**, 1991.
- Chow Shein-Chung, Liu Jen-Pei. **Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies**. Marcel Dekker, Inc. 1992, 70-125.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), **Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence**, 1998.
- Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. **Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals**. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991, 29: 1-8.
- Food and Drug Administration (FDA), **Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance**, 1996.
- Food and Drug Administration (FDA), **Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence**, 2001.
- Food and Drug Administration (FDA), **Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Product, General Considerations**, 2003.
- Food and Drug Administration (FDA), **Memantine HCl, NDA 21-487**:
http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/03/briefing/3979B1_01_ForestLabs-Memantine.pdf
- Lacy C, Armstrong L, Naomi I. **Drug Information Handbook 2008/09** pgs 980-981
- Marzo, A: **Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions**. Pharmacol Res. 1999; 40: 357-68.
- Memantina ficha del producto**, Sociedad española de Neurología, sitio web, disponible en <http://www.hipocampo.org/memantina.asp>
- Namenda, Last updated on RxList: 12/20/2007: <http://www.rxlist.com/namenda-drug.htm>
- Schuurman DJ. **A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability**. J Pharmacokinet Biopharm, 1987, 15:6 657-80.
- Secretaría de Salud. **Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas**. Diario Oficial de la Federación, 7 de mayo de 1999
- Steinijans VW, Diletti E. **Statistical analysis of bioavailability studies**. Eur J Clin Pharmacol, 1983 24: 127-136.
- Steinijans VW, Hauschke D, Jonkman JHG. **Controversies in bioequivalence studies**. Clin Pharmacokin, 1992, 22:247-253.
- Westlake W.J. **Response to Kirkwood TBL: Bioequivalence testing - A need to rethink**. Biometrics 1981;37:589-94.
- Westlake W.J. 1988. **Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations** Biopharmaceutical Statistics for Drug Development, Peace, K. (ed), Marcel Dekker, Inc., pp. 329-352.
- Winnonlin versión 5.2.1, Pharsight Corporation, USA