



Informe Público de Evaluación

GLICLAZIDA CINFA 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 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.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

GLICLAZIDA CINFA 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA EFG

Principio Activo

GLICLAZIDA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/04/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (gliclazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Diamicon 30 mg comprimidos de liberación modificada, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de gliclazida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada 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 Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

GLICLAZIDA CINFA 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA EFG contiene como principio activo GLICLAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

2.1. Sustancia Activa

GLICLAZIDA

La calidad de la sustancia activa se encuentran avaladas por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

-Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos oblongos, biconvexos, de color blanco o blanquecinos, grabados con "30" en una cara y la otra cara lisa.

La composición cualitativa es:

GLICLAZIDA
AGUA PURIFICADA
ESTEARATO MAGNESICO
HIDROGENO FOSFATO CALCICO DIHIDRATADO
HIPROMELOSA K100
HIPROMELOSA K4M
POVIDONA K 30

Los COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA se acondicionan en PVC/Aclar/Aluminio y PVC-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 datos de validación suficientes 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 PVC/Aclar/Aluminio y PVC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para 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-Aluminio

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/Aclar/Aluminio
Val. Propuesta: 24 meses
Val. Abrir: NP
Val. Rec.: NP
Cond. Conservación: Inferior a 25°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación modificada que contiene el principio activo gliclazida en la misma forma que el medicamento de referencia Diamicron. 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 modificada y según la guía europea "Guideline on modified release oral and transdermal dosage forms" (CPMP/EWP/280/96 Corr*), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis 30 mg.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis por lo que no se requiere exención para dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio de dosis única de 30 mg en ayunas con voluntarios sanos. BA0938220
Estudio de dosis única de 30 mg con alimentos con voluntarios sanos. BA0938221
Estudio de dosis múltiple de 30 mg en ayunas con voluntarios sanos. BA0938222

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA0938220

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BA Research India Ltd 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020 Gujarat, India.

Centro analítico: BA Research India Ltd BA Research House Opposite Pushparaj Towers Nr. Judges Bungalows Bodakdev, Ahmedabad-380 054 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 una solución de glucosa al 20% para evitar hipoglucemia en voluntarios sanos.

4.3.1.3. Formulación del test

Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG (Lupin Limited, Goa India). Número de lote: 1900193. Tamaño del lote: 250.000 comprimidos. Caducidad: Agosto 2011. Contenido: 98.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 820204. Caducidad: Noviembre 2011. Contenido: 94.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 43 años. Fueron tratados 28 sujetos, 26 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

10 días.

4.3.1.7. Semivida

12-20 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de gliclazida 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}	95.00	86.00-106.00
AUC _{0-t}	99.00	93.00-106.00

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}.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA0938221

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BA Research India Ltd 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020 Gujarat, India.

Centro analítico: BA Research India Ltd BA Research House Opposite Pushparaj Towers Nr. Judges Bungalows Bodakdev, Ahmedabad-380 054 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con alimentos.

Desayuno servido 30 minutos antes de la dosis. Cada sujeto consumió 100 mL de una solución acuosa de glucosa al 20% aproximadamente una hora después de la administración del fármaco.

4.3.2.3. Formulación del test

Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG (Lupin Limited, Goa India). Número de lote: 1900193. Tamaño del lote: 250.000 comprimidos. Caducidad: Agosto 2011. Contenido: 98.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 820204. Caducidad: Noviembre 2011. Contenido: 94.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 44 años. Fueron tratados 28 sujetos, 26 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.2.7. Semivida

12-20 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de glicazida 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. 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}	107.00	102.00-112.00
AUC _{0-t}	110.00	102.00-119.00

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 Tmax.

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA0938222

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: BA Research India Ltd 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020 Gujarat, India.

Centro analítico: BA Research India Ltd BA Research House Opposite Pushparaj Towers Nr. Judges Bungalows Bodakdev, Ahmedabad-380 054 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple con alimentos durante 5 días.

Desayuno servido 30 minutos antes de la dosis. Cada sujeto consumió 100 mL de una solución acuosa de glucosa al 20% aproximadamente una hora después de la administración del fármaco.

4.3.3.3. Formulación del test

Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG (Lupin Limited, Goa, India). Número de lote: 1900193. Tamaño del lote: 250.000 comprimidos. Caducidad: Agosto 2011. Contenido: 98.0%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 820204. Caducidad: Noviembre 2011. Contenido: 94.0%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 32 sujetos, 28 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.

4.3.3.6. Periodo de lavado

21 días.

4.3.3.7. Semivida

Semivida del fármaco aparente: 12-20 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de gliclazida 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.3.10. 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}	106.00	103.00-109.00
$AUC_{0-\tau}$	103.00	101.00-106.00

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} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo gliclazida 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 gliclazida, están suficientemente demostradas. El medicamento Gliclazida Cinfa 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.