



Informe Público de Evaluación

Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película

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)

Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película

Principio Activo

METFORMINA

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/11/2013

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 un nuevo registro del medicamento genérico para Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (metformina, en forma de metformina hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Dianben 850 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de metformina, en forma de metformina 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. Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película 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 Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película contiene como principio activo METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO

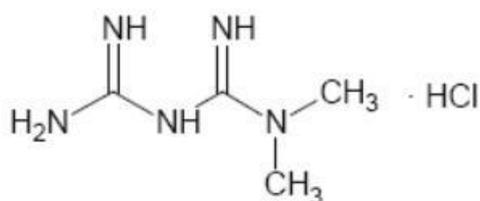
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Metformina hidrocloreto

Nombre químico: 1,1-Dimetilbiguanida hidrocloreto

Estructura:



Informe Público de Evaluación

Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película



Fórmula molecular: C₄H₁₁N₅. HCl
Masa molecular: 165.6
CAS No: [1115-70-4]

La sustancia activa, METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO, si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO es un polvo cristalino blanco o blanquecino, muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y en cloruro de metileno.

- Fabricación

El proceso de fabricación y los controles fueron evaluados para los distintos fabricantes por la EDQM para emitir los correspondientes CEPs.

- Control de la sustancia activa

Este apartado fue estudiado por la EDQM para ambos fabricantes para la emisión de los CEPs.

- Envase /cierre

Este apartado fue evaluado por la EDQM para todos los fabricantes para la emisión de los correspondientes CEPs.

- Estabilidad

Para uno de los fabricantes los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las 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.

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

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es comprimidos recubiertos que se presentan en forma de comprimidos blancos, biconvexos, oblongos ranurados en ambos lados, solo con el propósito de hacer más fácil la administración.

La composición cualitativa es:

METFORMINA HIDROCLORURO
ALCOHOL POLIVINILICO
ALMIDON PREGELATINIZADO
CARBOXIMETILALMIDON SODICO
CELULOSA MICROCRISTALINA

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

CROSPROVIDONA
DIBUTIL SEBACATO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
MACROGOL
MONOESTEARATO DE GLICERILO
POLISORBATO 80
POVIDONA K 90
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
TALCO PURIFICADO

Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en blíster de 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 a escala piloto y 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

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 blíster de PVC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea, son adecuados para el producto y son aptos 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 - 50, 500

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, metformina, en forma de metformina hidrocloreto, en la misma forma que el medicamento de referencia Dianben 850 mg 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 guía europea *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 850 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

K-MET-47. EUDRA-CT: 2012-002006-48

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. Spain.

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. C/ Encuny 22 2º. Barcelona, Spain.

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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida treinta minutos antes y con 240mL de agua. En la Ficha Técnica del innovador se indica que se administra durante o después de las comidas.

4.2.1.3. Formulación del test

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos con película (Kern Pharma, España). Número de lote: SP084225. Tamaño del lote: 160.000. Caducidad: 08/2012. Contenido: 102.2%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Dianben 850 mg comprimidos recubiertos con película (Merck Santé S.A.S.). Número de lote: M1007. Caducidad: 01/2017. Contenido: 101.9%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 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.

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

6.5 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de metformina 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).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.10. 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}	93.32	96.74-102.57
AUC _{0-t}	93.10	86.53-100.18

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo metformina, en forma de metformina hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la realización 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.

4.4. 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 metformina, en forma de metformina hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Metformina Abex 850 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.