



# Informe Público de Evaluación

## Gliclazida Combix 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.gob.es](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Gliclazida Combix 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG

### Principio Activo

GLICLAZIDA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

22/12/2016

### 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 de los medicamentos genéricos Gliclazida Combix 30 y 60 mg comprimidos de liberación modificada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Gliclazida Combix 30 y 60 mg comprimidos de liberación modificada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (gliclazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Diamicon 60 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 Combix 30 y 60 mg comprimidos de liberación modificada 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 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 Combix 30 mg comprimidos de liberación modificada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Gliclazida Combix 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

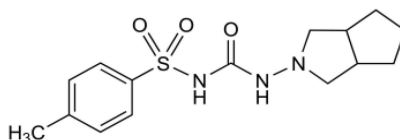
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Gliclazida

Nombre químico: 1-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-yl)-3-[(4-metilphenil)sulfonyl]urea

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Masa molecular: 323.4

CAS No: [21187-98-4]

La sustancia activa, GLICLAZIDA, 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.

#### - Propiedades generales

GLICLAZIDA es un polvo blanco casi blanco, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en diclorometano, bastante soluble en acetona y poco soluble en etanol 96 por ciento.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalado por CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados.

#### - Envase /cierre

GLICLAZIDA se almacena en un envase adecuado que está incluido en el CEP.

#### - Estabilidad

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 de liberación modificada. Comprimidos blancos o blanco crema, oblongos sin recubrimiento, grabados con 30 en una cara y lisos en la otra.

La composición cualitativa es:

GLICLAZIDA  
CARBONATO DE SODIO ANHIDRO  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL  
HIPROMELOSA K100  
HIPROMELOSA K4M  
LACTOSA MONOHIDRATO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA se acondicionan en PVC/PVDC-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 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

El excipiente Lactosa es de origen animal y su proveedor certifica la ausencia de 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/PVDC-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/PVDC-ALUMINIO - 20 comprimidos de liberación modificada

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 60 comprimidos de liberación modificada

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 100 comprimidos de liberación modificada

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 120 comprimidos de liberación modificada

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 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 the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CHMP/EWP/280/96 /Corr 1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 60 mg (ayunas y comida en dosis única, y estado estacionario en ayunas) y uno con la dosis de 30 mg con comida en dosis única.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 60 mg es extrapolable a la dosis de 30 mg, ya que se trata de comprimidos de liberación modificada con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486230-01

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited 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 agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Gliclazida 60 mg comprimidos de liberación modificada (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMR150. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 11/2015. Contenido: 98.9%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Diamicron 60 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 943686. Caducidad: 11/2016. Contenido: 98.4%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y 27 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo debido a que un sujeto presentó concentraciones pre-dosis >5% C<sub>max</sub>. Un sujeto fue retirado en el periodo I por efectos adversos y otro por una violación del protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

##### 4.3.1.7. Semivida

12-20 h.

#### 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
$C_{max}$	111.68	103.26-120.79
$AUC_{0-t}$	106.90	101.63-112.45
$AUC_{0-\infty}$	106.78	101.51-112.32

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

BA1486231-01

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Clantha Research Limited 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 comida y 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Gliclazida 60 mg comprimidos de liberación modificada (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMR150. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 11/2015. Contenido: 98.9%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Diamicron 60 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 943686. Caducidad: 11/2016. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado en el periodo 1 por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

8 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

12-20 h.

#### 4.3.2.8. 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).

#### 4.3.2.9. 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
$C_{max}$	105.52	90.67-122.80
$AUC_{0-t}$	104.18	93.75-115.76
$AUC_{0-\infty}$	104.81	94.48-116.26

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  $T_{max}$ .

#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486232-01

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited 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 en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.3.3. Formulación del test

Gliclazida 60 mg comprimidos de liberación modificada (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMR150. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 11/2015. Contenido: 98.9%.

##### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Diamicron 60 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 943686. Caducidad: 11/2016. Contenido: 98.4%.

##### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 25 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco sujetos fueron eliminados por efectos adversos, tres en el periodo 2 y dos en el periodo 1.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.3.6. Periodo de lavado

8 días.

##### 4.3.3.7. Semivida

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
$C_{max ss}$	105.97	98.07-114.5
$C_{-t}$	101.38	94.15-109.17
$C_{min ss}$	104.28	95.70-113.63
$AUC_{0-t}$	101.44	96.84-106.27

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.

#### 4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486905-01

##### 4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited 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

##### 4.3.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.4.3. Formulación del test

Gliclazida 30 mg comprimidos de liberación modificada (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMR148. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 04/2017. Contenido: 97.6%.

#### 4.3.4.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación modificada (Servier, Francia). Número de lote: 188454. Caducidad: 02/2017. Contenido: 97.3%.

#### 4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por efectos adversos en el periodo 1 y otro en el periodo 1 por una violación del protocolo en el periodo 2.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.4.6. Periodo de lavado

10 días.

#### 4.3.4.7. Semivida

12-20 h.

#### 4.3.4.8. 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).

#### 4.3.4.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.4.10. 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
$C_{max}$	87.69	82.09-93.66
$AUC_{0-t}$	98.26	94.28-102.40
$AUC_{0-\infty}$	98.63	94.42-103.02

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 de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados 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. Los medicamentos Gliclazida Combix 30 y 60 mg comprimidos de liberación modificada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.