



# Informe Público de Evaluación

## UBENE 850 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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>

UBENE 850 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

METFORMINA

### Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

04/04/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

Medicamento sujeto a Prescripción Médica. Con receta

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Metformina Uxa 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Metformina Uxa 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 Uxa 850 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 Metformina Uxa 850 mg comprimidos recubiertos con película 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

UBENE 850 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG 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

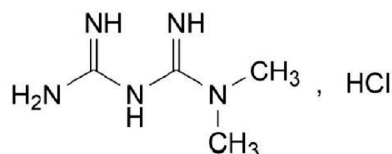
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEPs.

#### - Nomenclatura

*INN:* Metformin Hydrochloride

*Nombre químico:* 1, 1-Dimethylbiguanide hydrochloride ; N, N . Dimethylimidodicarbonimidicdiamide; Nq. Dimethylguanyl guanidine

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>, HCl

*Masa molecular:* 165.62

*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.

#### - Propiedades generales

METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO es un polvo blanco cristalino, fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol (96 %), prácticamente insoluble en acetona y en diclorometano.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa /tener contacto con alimentos.

### - 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.

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 con película biconvexos redondos de color blanco, marcados con %850+ en una cara y lisos en la otra.

La composición cualitativa es:

#### Núcleo del comprimido:

METFORMINA HIDROCLORURO  
GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN (TIPO A) DE PATATA  
POVIDONA K 30  
ALMIDON DE MAIZ  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
ESTEARATO DE MAGNESIO

#### Recubrimiento:

HIPROMELOSA  
DIOXIDO DE TITANIO (E-171)  
TALCO PURIFICADO  
MACROGOL 6000  
PROPILENGLICOL

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Blíster 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 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/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 el producto /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 - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 4 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, metformina, en la misma forma de hidrocloreuro que el medicamento de referencia Dianben. 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 500 mg, lo cual está justificado puesto que según se describe en la ficha técnica del innovador, tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal (menor que proporcional). Si la no linealidad es debida a la saturación por transportadores se puede utilizar la dosis más baja para realizar el estudio de bioequivalencia.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 500 mg es extrapolable a la dosis de 850 mg, ya que se trata de comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética no lineal saturable y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

226-13

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Manipal AcuNova KMC Clinical Pharmacology Unit, V floor, MCODES Building, KMC Hospital, Attavar, Mangalore- 575 001, India.

Centro analítico: Manipal AcuNova KH Clinical Research Centre, IV floor, Sri Shirdi Sai Baba Cancer Hospital & Research Centre, Manipal- 576 104, 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 con alimentación no grasa y con 150 mL de una solución glucosada al 20%.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Metformina 500 mg comprimidos recubiertos con película (Ipca Labs, Ltd, India). Número de lote: BUH3112. Tamaño del lote: 25.000. Caducidad: 09/2017. Contenido: 99.6%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Glucophage 500 mg comprimidos recubiertos con película (Merk Serono, GmbH, Alemania). Número de lote: F0262. Caducidad: 03/2018. Contenido: 100.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por efectos adversos en el periodo 2 y otro por una violación del protocolo en el periodo I. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

11 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

4-6 h.

#### 4.3.1.8. 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).

#### 4.3.1.9. 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
$C_{max}$	91.91	87.26-96.79
$AUC_{0-t}$	93.36	89.52-97.37

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.

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