



# Informe Público de Evaluación

## REPAGLINIDA MONTVEL 0,5 MG COMPRIMIDOS 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>

REPAGLINIDA MONTVEL 0,5 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

REPAGLINIDA

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

23/02/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Repaglinida Montvel 0,5, 1 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Repaglinida Montvel 0,5, 1 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (repaglinida) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia NovoNorm 0.5, 1 mg comprimidos, que fueron autorizados por procedimiento centralizado

La seguridad y la eficacia de repaglinida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Repaglinida Montvel 0,5, 1 mg comprimidos 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 Repaglinida Montvel 0,5, 1 mg comprimidos 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

REPAGLINIDA MONTVEL 0,5 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo REPAGLINIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS.

### 2.1. Sustancia Activa

#### REPAGLINIDA

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada 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 sin recubrir, de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo, marcados con 'M' en una cara y '10' en la otra cara.

La composición cualitativa es:

REPAGLINIDA  
ALMIDON DE MAIZ  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
FOSFATO CALCICO DIBASICO ANHIDRO  
GLICEROL  
MEGLUMINA  
POLIACRILIN POTASICO  
POLOXAMERO  
POVIDONA K 30

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en Blisters de Poliamida/Al/PVC/Al y en Frascos de Polietileno de alta densidad.

#### - 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 Poliamida/Al/PVC/Al y Polietileno de alta densidad. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales 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 - Poliamida/Al/PVC/Al - 1

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 28

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 30

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 90

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 100

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 120

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 180

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Poliamida/Al/PVC/Al - 270

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Polietileno de alta densidad - 30

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - Polietileno de alta densidad - 1000

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo repaglinida en la misma forma que el medicamento de referencia NovoNorm 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 2 mg.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 2 mg es extrapolable a las dosis de 0.5 y 1 mg, ya que se trata de comprimidos 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

134-11

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur, Hyderabad-500 049, India  
Centro analítico: APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthbullapur Mandal, Hyderabad - 500 090, 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 comida y con 240 mL de agua (solución de glucosa al 20%).

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Repaglinida 2 mg comprimidos (Aurobindo Pharma Ltd., India). Número de lote: KI2010001. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 09/2012. Contenido: 97.1%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

NovoNorm 2 mg comprimidos (NovoNordisk, Dinamarca). Número de lote: TM70113. Caducidad: 07/2011. Contenido: 99.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 14 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 55 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 I y otros tres en el periodo II. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

13 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

1 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de repaglinida 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
$C_{max}$	102.12	92.68-112.53
AUC <sub>0-t</sub>	99.21	95.19-103.41

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 repaglinida 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 repaglinida están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los medicamentos Repaglinida Montvel 0,5 y 1 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia por lo que se recomienda su autorización.