



# Informe Público de Evaluación

## METFORMINA APOTEX 1000 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>

METFORMINA APOTEX 1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

METFORMINA

### Titular de la autorización de comercialización

APOTEX EUROPE, B.V.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/09/2018

### 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 del medicamento genérico Metformina Apotex 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Metformina Apotex 1000 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 Apotex 1000 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 Apotex 1000 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

METFORMINA APOTEX 1000 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

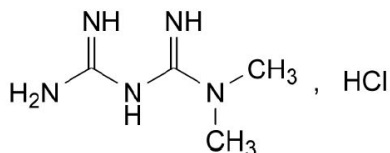
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

#### - Nomenclatura

*INN:* Metformin Hydrochloride

*Nombre químico:* 1, 1-Dimethylbiguanide hydrochloride, N, N – Dimethylimidodicarbonimidicdiamide, N' – 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 alcohol y prácticamente insoluble en acetona y 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:

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos son de color blanco-amarillo, ovalados, biconvexos con MC en un lado y con una ranura en el otro lado. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Las dimensiones de los comprimidos son: 19.2 x 9.2 mm ± 0.3 mm

La composición cualitativa es:

METFORMINA HIDROCLORURO  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA E-464  
MACROGOL 400  
MACROGOL 6000  
POVIDONA K-90

Los COMPRIMIDO 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 , excepto el recubrimiento (calidad interna) 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### **- 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 , excepto el recubrimiento (calidad interna)

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 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:

Blíster - PVC-PVDC/Aluminio- 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: no aplicable

Val. Rec.: no aplicable

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No aplicable

Blíster - PVC-PVDC/Aluminio- 50 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: no aplicable

Val. Rec.: no aplicable

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No aplicable

## 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 dos estudios de bioequivalencia: uno con la dosis de 500 mg (GLU-P9-926) que no se describe puesto que no es relevante para la evaluación del presente procedimiento, y otro estudio con las dosis de 850 mg. Para la demostración de bioequivalencia se evalúa el estudio GLU-P1-527.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 850 mg es extrapolable a la dosis de 1000 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película 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

GLU-P1-527

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canadá, H3P 3P1

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. Encuny 22, 08038 Barcelona, España

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 alimentos y con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos con película (Sag Manufacturing S.L.U, España). Número de lote: MTFB1510A. Tamaño del lote: 341.006 Caducidad: 10/2019. Contenido: 101.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Dianben 850 mg comprimidos recubiertos con película (Merck S.L., Spain). Número de lote: M2261. Caducidad: 04/2020. Contenido: 99%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 20 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 20 sujetos, 19 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

Página 5 de 7

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

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 del se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.86	90.68-105.61
AUC <sub>0-t</sub>	101.78	95.56-108.42

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 hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Metformina Sag Apotex 1000 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.