



Informe Público de Evaluación

SODOR 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

SODOR 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA EFG

Principio Activo

GLICLAZIDA

Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

17/09/2018

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 Sodor 30 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sodor 30 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (gliclazida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Diamicron 30 mg comprimidos de liberación prolongada, 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. Sodor 30 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Sodor 30 mg comprimidos de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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

SODOR 30 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA EFG contiene como principio activo GLICLAZIDA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

2.1. Sustancia Activa

GLICLAZIDA

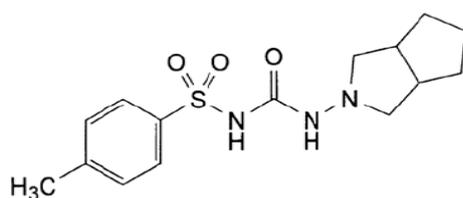
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Gliclazida

Nombre químico: 1- (hexahidrociclopenta [c] pirrol-2 (1H) -il) -3- [4-metilfenil] sulfonil urea

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₅H₂₁N₃O₃S

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 o su última versión.

- Propiedades generales

GLICLAZIDA es un polvo blanco o casi blanco cristalino prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en acetona, ligeramente soluble en alcohol

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

GLICLAZIDA 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 y tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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. La información sobre el material de envasado forma 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:

La composición cualitativa es:

GLICLAZIDA
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA K15M
HIPROMELOSA K4M
LACTOSA MONOHIDRATO
POVIDONA K 30
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 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

La lactosa monohidrato es de origen animal, sin embargo no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación debido a que se presenta declaración de ausencia de riesgo de contaminación EEB

- 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/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 y 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 - 60 comprimidos de liberación modificada

Val. Propuesta: 2 Años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo gliclazida en la misma forma que el medicamento de referencia Diamicon. 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 prolongada y según la guía europea "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms" (EMA/CHMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 30 mg (dosis única en ayunas, dosis múltiple y dosis única con alimentos).

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

10-VIN-188

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, 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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua con 20% de dextrosa para evitar efectos adversos.

4.2.1.3. Formulación del test

Gliclazida 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Ipca Laboratories Limited, India). Número de lote: BQL20039. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 03/2014. Contenido: 100.7%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Le Servier, Francia). Número de lote: 89763. Caducidad: 01/2014. Contenido: 99.92%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 44 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron retirados durante el periodo I por efectos adversos (vómitos) y otros dos durante el periodo II por el mismo motivo.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

13 días.

4.2.1.7. Semivida

19-24 h.

4.2.1.8. 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).

4.2.1.9. 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}	109.82	102.20-118.01
AUC_{0-t}	101.03	95.02-107.41
$AUC_{0-\infty}$	98.13	92.53-104.07

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.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

10-VIN-189

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, 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.

4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida altamente grasa y calórica y 240 mL de agua con 20% de dextrosa para evitar efectos adversos.

4.2.2.3. Formulación del test

Gliclazida 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Ipca Laboratories Limited, India). Número de lote: BQL20039. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 03/2014. Contenido: 100.7%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Le Servier, Francia). Número de lote: 89763. Caducidad: 01/2014. Contenido: 99.92%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 45 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó para la dosificación de la medicación en el periodo II por lo que fue retirado del estudio y otros dos sujetos fueron retirados por tener acontecimientos adversos en el segundo periodo.

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

4.2.2.6. Periodo de lavado

15 días.

4.2.2.7. Semivida

19-23 h.

4.2.2.8. 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).

4.2.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.2.10. 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}	106.27	101.78-110.96
AUC _{0-t}	102.24	97.18-107.56

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.

4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

10-VIN-190

4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India. Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad - 380 015, 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.

4.2.3.2. Diseño del estudio

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

4.2.3.3. Formulación del test

Gliclazida 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Ipca Laboratories Limited, India). Número de lote: BQL20039. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 03/2014. Contenido: 100.7%.

4.2.3.4. Formulación de referencia

Diamicron 30 mg comprimidos de liberación prolongada (Le Servier, Francia). Número de lote: 89763. Caducidad: 01/2014. Contenido: 99.92%.

4.2.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron excluidos del estudio por efectos adversos.

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

4.2.3.6. Periodo de lavado

10 días.

4.2.3.7. Semivida

18-20h.

4.2.3.8. 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).

4.2.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.3.10. 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
$C_{max_{ss}}$	105.10	99.10-111.47
$C_{min_{ss}}$	100.67	94.17-107.62
$AUC_{0-\tau_{ss}}$	102.81	98.01-107.85

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. 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 de los estudios 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 gliclazida están suficientemente demostradas. El medicamento Sodor 30 mg comprimidos de liberación prolongada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.