

Informe Público de Evaluación

DAPAGLIFLOZINA ZYDUS 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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⁾

DAPAGLIFLOZINA ZYDUS 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

08/09/2025

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 del medicamento genérico Dapagliflozina Zydus 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dapagliflozina Zydus 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (dapagliflozina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de dapagliflozina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dapagliflozina Zydus 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Dapagliflozina Zydus 10 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento DAPAGLIFLOZINA ZYDUS 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 10 mg de DAPAGLIFLOZINA, en forma de DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 10 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de Alu/Alu.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF.

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

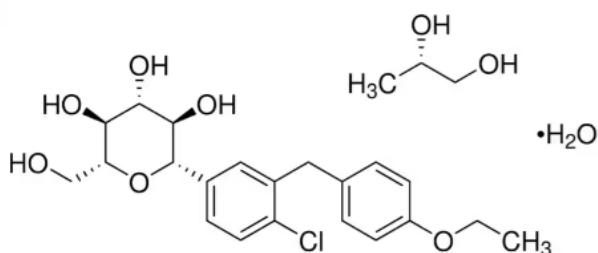
Nomenclatura

INN: DAPAGLIFLOZINA, en forma de DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO

Número CAS: 960404-48-2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 502.98 g/mol

Fórmula molecular: $C_{21}H_{26}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

Propiedades generales

Dapagliflozina propanodiol monohidrato es un sólido entre blanco o casi blanco y ligeramente marrón, soluble en metanol y considerado un pseudo polimorfo (solvato).

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsa blanca de LDPE, dentro de una bolsa negra de LDPE y dentro de un contenedor de HDPE. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 10 mg

Aspecto: Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, ovalado y liso por las dos caras. La longitud del comprimido es aproximadamente de 11.10 mm y el ancho es aproximadamente de 6.60 mm.

Composición cualitativa:

DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO
CELULOSA MICROCRISTALINA
LACTOSA
CROSPVIDONA TIPO A
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento:

OPADRY BLANCO:

HIPROMELOSA 2910

MACROGOL

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

TALCO

Envase: blísteres de Alu/Alu.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente lactosa es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de Alu/Alu. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 24 meses.

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, dapagliflozina en la misma forma que el medicamento de referencia Forxiga. 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 10 mg.

4.2. Exención

No aplica ya que se solicita sólo una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

C1B03288: Estudio dosis única (10 mg) en ayunas con 240 mL de 20% solución de glucosa en agua. Voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B03288

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Study Site Cliantha Research. Dream Arcadia, Opp. Mayfair Atrium, Vadsar-Kalali Rinn, Road Vadodara – 390012 Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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 20% solución de glucosa en agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Dapagliflozina 10 mg comprimidos recubiertos con película (Zydus Lifesciences Limited (anteriormente como Cadila Healthcare Limited, India.). Número de lote: GE30067. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/03/2025. Contenido: 98.8%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película (AstraZeneca AB, Sweden). Número de lote: TBCW. Caducidad: 12/2025. Contenido: 100.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 25 y 48 años. Fueron tratados 26 sujetos, 25 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

5 días.

4.3.1.7. Semivida

6 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de dapagliflozina 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
AUCt (ng/mL)*(hr)	99.47	(97.10%;101.89%)	4.962
C _{max} (ng/mL)	102.59	(97.00%;108.50%)	11.590

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 dapagliflozina 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 calidad, eficacia y seguridad del principio activo dapagliflozina están suficientemente demostradas. El medicamento Dapagliflozina Zydus 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.