

Informe Público de Evaluación

LINAGLIPTINA/METFORMINA TARBIS 2,5 MG/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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LINAGLIPTINA/METFORMINA TARBIS 2,5 MG/1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

LINAGLIPTINA, METFORMINA HIDROCLORURO

Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/11/2025

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 de los medicamentos genéricos Linagliptina/metformina Tarbis 2.5 mg/850 mg y 2,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Linagliptina/metformina Tarbis 2.5 mg/850 mg y 2,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y linagliptina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Jentaducto, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y linagliptina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Linagliptina/metformina Tarbis 2.5 mg/850 mg y 2,5 mg/1000 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 Linagliptina/metformina Tarbis 2.5 mg/850 mg y 2,5 mg/1000 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 LINAGLIPTINA/METFORMINA TARBIS 2,5 MG/1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 2,5 mg de LINAGLIPTINA y 1000 mg de METFORMINA en forma de METFORMINA HIDROCLORURO como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 5 mg de Linagliptina y 2000 mg de Metformina hidrocloreuro. El medicamento se acondiciona en blísteres Alu-Blanco opaco PVC/Aclar y frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños y desecante de gel de sílice.

2.1. Sustancia Activa Metformina hidrocloreuro

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

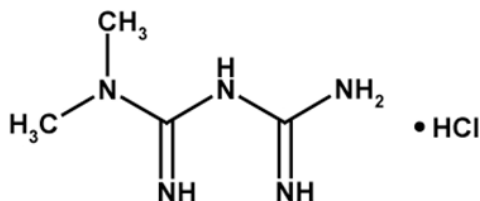
Nomenclatura

INN: METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO.

Número CAS: 1115-70-4

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 165,62 g/mol

Fórmula molecular: C₄H₁₁N₅.HCl

Propiedades generales

La metformina hidrocloreuro son cristales blancos o casi blancos. Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol al 96 por ciento y prácticamente insoluble en acetona y en cloruro de metileno.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluye el ensayo adicional pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. Sustancia Activa Linagliptina

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

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

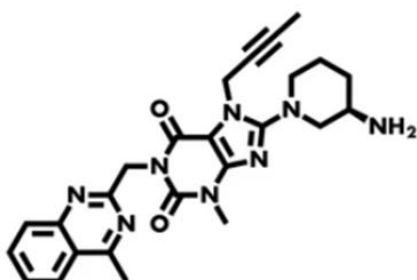
Nomenclatura

INN: LINAGLIPTINA

Número CAS:668270-12-0

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 472,55 g/mol

Fórmula molecular: $C_{25}H_{28}N_8O_2$

Propiedades generales

Ligeramente soluble en metanol.

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 una primera bolsa transparente y una segunda bolsa negra bajo atmósfera de nitrógeno y con desecante de sílica gel, después se mete en bolsas de aluminio triple laminado con desecante de sílica gel y atmósfera de nitrógeno. 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.

2.3. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 2.5 mg/1000 mg

Aspecto: Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, borde biselado, biconvexo, grabado con “L33” en una cara y “H” en la otra cara. Dimensiones aproximadas: 21,3 mm x 9,8 mm.

Composición cualitativa:

LINAGLIPTINA

METFORMINA HIDROCLORURO

ALMIDON DE MAIZ

COPOVIDONA

MEGLUMINA

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO DE MAGNESIO

OPADRY BLANCO

HIPROMELOSA 2910

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

PROPILENGLICOL

TALCO

Envase: blísteres Alu-Blanco opaco PVC/Aclar y frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños y desecante de gel de sílice.

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.

Ningún excipiente es de origen animal.

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 Alu-Blanco opaco PVC/Aclar y frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños y desecante de gel de sílice. 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: 2 años

Condiciones de almacenamiento: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de linagliptina y metformina son bien conocidas. Dado que linagliptina y metformina son sustancias activas ampliamente utilizadas y conocidas, el solicitante no ha aportado estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del Riesgo Medioambiental

Dado que Linagliptina/metformina Tarbis 2,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no dará lugar a una mayor exposición del medio ambiente. Por tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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 2.5 mg/1000 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 2.5 mg/1000 mg es extrapolable a la dosis de 2.5 mg/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 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

Estudio C1B03027: dosis única, 2.5 mg/1000 mg, con comida.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Cliantha Corporate, 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 con comida de alto contenido calórico con 240 mL de agua glucosada al 20%. Los sujetos recibieron 60 ml de agua glucosada al 20% cada hora durante las 4 horas siguientes a la dosificación.

4.3.1.3. Formulación del test

Linagliptina/metformina 2,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película (Hetero Labs, India). Número de lote: LIM22004. Tamaño del lote: 90.000 comprimidos. Caducidad: 05/2024. Contenido: linagliptina: 99.1%, metformina: 97.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Jentaducto 2.5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película (Boehringer Ingelheim International GmbH, Austria). Número de lote: 1071892. Caducidad: 05/2023. Contenido: linagliptina: 99.2%, metformina: 97.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 53 años. Fueron tratados 48 sujetos, pero 47 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

49 días.

4.3.1.7. Semivida

Linagliptina: 100 horas.
Metformina: 6.5 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de linagliptina y metformina en plasma se ha empleado LC-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:

Metformina:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference (%)	Confidence Intervals (90%)	CV%
AUC _t (ng/mL)* (hr)	104.72	101.64%; 107.90%	8.642
C _{max} (ng/mL)	102.86	99.28%; 106.56%	10.236

Linagliptina:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference (%)	Confidence Intervals (90%)	CV%
AUC ₇₂ (ng/mL)* (hr)	101.66	98.66%; 104.75%	8.658
C _{max} (ng/mL)	102.28	98.70%; 106.00%	10.322

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 metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y linagliptina 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 metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y linagliptina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Linagliptina/metformina Tarbis 2.5 mg/850 mg y 2,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.