

Informe Público de Evaluación

DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA MABO 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⁾

DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA MABO 5 MG/1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO, METFORMINA HIDROCLORURO

Titular de la autorización de comercialización

MABO FARMA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/02/2026

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/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dapagliflozina/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y dapagliflozina, en forma de dapagliflozina propanodiol monohidrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Xigduo 5 mg / 850 mg y 5 mg / 1000 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Dapagliflozina/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 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/metformina Mabo 5 mg/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 Dapagliflozina/metformina Mabo 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 DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA MABO 5 MG/1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 5mg de DAPAGLIFLOZINA, en forma de DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO y 1000 mg de METFORMINA HIDROCLORURO como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 10 mg dapagliflocina y 2000 mg metformina (o 10 mg dapagliflocina y 3000 mg metformina si se toman los monocomponentes individuales).

El medicamento se acondiciona en blíster de Aluminio-Aluminio.

2.1. Sustancia Activa

Dapagliflozina propanodiol monohidrato

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

Información general

La sustancia activa no presentaba monografía en Ph. Eur. en el momento de la solicitud.

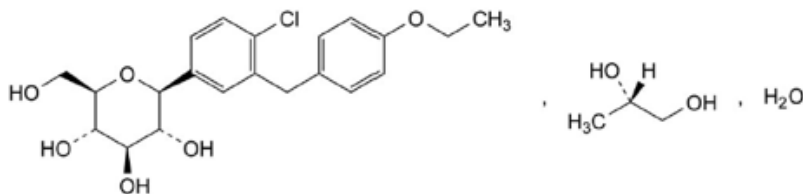
Nomenclatura

INN: DAPAGLIFLOZINA, en forma de DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO

Número CAS: 960404-48-2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 503.0 g/mol

Fórmula molecular: C₂₁H₂₅ClO₆, C₃H₈O₂, H₂O

Propiedades generales

Polvo blanco o casi blanco que puede contener grumos, de muy poco soluble a poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol absoluto y prácticamente insoluble en heptano.

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 bolsa de polietileno de baja densidad transparente, dentro de una segunda bolsa del mismo material negra y dentro de una tercera bolsa de triple laminado termosellada, que finalmente se introduce en un contenedor de polietileno de alta densidad. 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.

Metformina hidrocloreuro

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

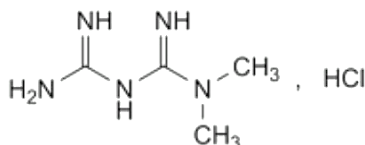
Nomenclatura

INN: METFORMINA, en forma de METFORMINA HIDROCLORURO

Número CAS: 1115-70-4

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 165,6 g/mol

Fórmula molecular: C₄H₁₂ClN₅

Propiedades generales

Cristales blancos o casi blancos, fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol 96%, 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 los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

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

Estabilidad

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

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 5mg/1000 mg

Aspecto: Comprimidos amarillos (10,5 x 21,5 mm), biconvexos, ovalados, recubiertos de película, grabados con «5/1000» en una cara y lisos en la otra

Composición cualitativa:

DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO

METFORMINA HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

REV. EUTCT - MICROCRYSTALLINE CELLULOSE KG-1000

POVIDONA K 90

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

ESTEARATO DE ZINC

OPADRY II AMARILLO 85F520410, que contiene:

POLI (ALCOHOL VINILICO)

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

MACROGOL 3350

TALCO

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Envase: blíster de Aluminio-Aluminio.

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 blíster de Aluminio-Aluminio. 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: 30 meses

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, metformina, en forma de metformina hidrocloreto y dapagliflozina, en forma de dapagliflozina propanodiol monohidrato en la misma forma que el medicamento de referencia Xigduo. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Dapagliflozina/Metformina MABO 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo 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 5 mg/1000 mg.

4.2. Exención

No aplica ya que se solicita sólo una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

C1B02663: Estudio de dosis única (5 mg/1000 mg) con alimentos y voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B02663

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, 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 agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Dapagliflozina/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, (Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India.). Número de lote: 2330374A. Tamaño del lote: 115.000 comprimidos. Caducidad: 04/2025. Contenido: Dapagliflozina: 101.4% y Metformina: 101.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG (MAH: AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Schweden, comercializado por: AstraZeneca AB, Alemania). Número de lote: FFFG. Caducidad: 03/2024. Contenido: Dapagliflozina: 98.8% y Metformina: 99.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 40 años. Fueron tratados 32 sujetos, 28 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

15 días.

4.3.1.7. Semivida

7 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de dapagliflozina y 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 se muestran en la siguiente tabla:

Dapagliflozina

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
AUC _t (ng/mL)*(hr)	97.70	(93.82%; 101.74%)	8.807
C _{max} (ng/mL)	105.87	(94.26%; 118.92%)	25.639

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC _t (ng/mL)*(hr)	258.090 ($\pm$ 53.943)	267.889 ($\pm$ 63.517)
AUC _i (ng/mL)*(hr)	271.591 ($\pm$ 56.708)	282.088 ($\pm$ 66.469)
C _{max} (ng/mL)	60.982 ($\pm$ 15.824)	58.496 ($\pm$ 14.235)
AUC _{Extrap_obs} (%)	4.978 ($\pm$ 1.735)	5.022 ($\pm$ 1.984)
K _{el} (1/hr)	0.114 ($\pm$ 0.046)	0.111 ($\pm$ 0.041)
t _{Half} (hr)	7.427 ($\pm$ 3.886)	7.185 ($\pm$ 2.818)
T _{max} ¹ (hr)	3.333 (1.250, 4.667)	2.750 (1.500, 6.000)

Metformina

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
AUC _t (ng/mL)*(hr)	95.37	(89.41%; 101.72%)	14.070
C _{max} (ng/mL)	98.88	(93.01%; 105.13%)	13.358

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC _t (ng/mL)*(hr)	13289.910 ($\pm$ 3179.923)	14023.700 ($\pm$ 3497.865)
AUC _i (ng/mL)*(hr)	13435.308 ($\pm$ 3220.045)	14138.794 ($\pm$ 3501.119)
C _{max} (ng/mL)	1819.179 ($\pm$ 409.213)	1832.571 ($\pm$ 379.135)
AUC _{Extrap_obs} (%)	1.066 ($\pm$ 0.621)	0.858 ($\pm$ 0.366)
K _{el} (1/hr)	0.131 ($\pm$ 0.051)	0.142 ($\pm$ 0.036)
t _{Half} (hr)	6.732 ($\pm$ 4.443)	5.321 ($\pm$ 2.000)
T _{max} ¹ (hr)	4.333 (2.250, 5.000)	4.000 (1.500, 6.017)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo metformina, en forma de metformina hidrocloreuro y dapagliflozina, en forma de dapagliflozina propanodiol monohidrato 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 medicamento Dapagliflozina/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. El medicamento Dapagliflozina/metformina Mabo 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.