



Informe Público de Evaluación

Dostab Flas 15 mg comprimidos bucodispersables

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⁾

Dostab Flas 15 mg comprimidos bucodispersables

Principio Activo

LANSOPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS SALVAT, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/10/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

1. Resumen

Se presentan por procedimiento nacional nuevos registros de solicitud combinada con datos complementarios (híbrida) para Dostab Flas 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Dostab Flas 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (lansoprazol) y distinta forma farmacéutica del producto de referencia Opiren cápsulas, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de lansoprazol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dostab Flas 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables se solicitan como medicamentos híbridos con distinta forma farmacéutica 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 Dostab Flas 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Dostab Flas 15 mg comprimidos bucodispersables contiene como principio activo lansoprazol, presentándose en la forma farmacéutica de comprimido bucodispersable.

2.1. Sustancia Activa

LANSOPRAZOL

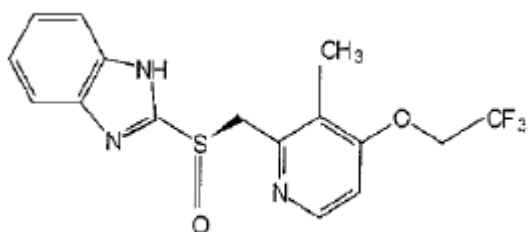
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP y ASMF.

-Nomenclatura

INN: Lansoprazol

Nombre químico: 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]benzimidazol

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

Masa molecular: M_r 369.4

CAS No: 103577-45-3

La sustancia activa, LANSOPRAZOL, 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

LANSOPRAZOL es un polvo cristalino blanco o parduzco, prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, muy ligeramente soluble en acetonitrilo.

- 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

LANSOPRAZOL 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.

- 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 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: comprimidos redondos, planos, blanquecinos con manchas grisáceas. El diámetro del comprimido es de 10 mm.

La composición cualitativa es:

LANSOPRAZOL
MALICO ACIDO
AROMA TROPICAL
CARBONATO DE MAGNESIO
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESFERAS DE AZUCAR (SACAROSA Y ALMIDON)
ESTEARATO DE MAGNESIO
COPOLÍMERO DE ACRILATO DE METILO, METACRILATO DE METILO Y ÁCIDO METACRÍLICO
COPOLÍMERO DEL ÁCIDO METACRÍLICO Y ACRILATO DE ETILO
HIDROXIPROPIL CELULOSA
HIPROMELOSA
MANITOL (E-421)
POLIETILENGLICOL 6000 (MACROGOL 6000)
POLISORBATO 80
SACARINA SODICA
TALCO
CITRATO DE TRIETILO

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en blister Al/Al.

- 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 los habituales para esta forma farmacéutica y son calidad Ph. Eur excepto para aroma tropical. Para este excipiente se presenta su composición cualitativa.

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: sacarosa

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto aroma tropical

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 Al/Al. 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.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Al/Al

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta comprimidos bucodispersables que contienen el principio activo, lansoprazol, en la misma forma (lansoprazol base) que el medicamento de referencia Opiren cápsulas. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido que sólo se diferencia en la forma farmacéutica de liberación diferida, se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación modificada y según la guía europea “Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II pharmacokinetic and clinical evaluation” (CPMP/EWP/280/96 Corr*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 30 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 30 mg es extrapolable a la dosis de 15 mg, ya que se trata de comprimidos bucodispersables multiparticulares 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

LAN-BESD-09-SAL-07

LAN-BESFI-10-SAL-07

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LAN-BESD-09-SAL-07. EudraCT NUMBER: 2007-004221-14

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Ramnicu Sarat City Hospital No. 2 N. Balcescu Bd., 5250, Ramnicu Sarat, Buzau County, Rumanía.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International, Bucarest, Rumanía.

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 tras deshacerse el comprimido bucodispersable.

4.3.1.3. Formulación del test

Dostab Flas 30 mg comprimidos bucodispersables (Laboratorios Salvat, S.A). Número de lote: G171-275C. Tamaño del lote: 400.000 Caducidad: 03/2008. Contenido: 100.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Opiren 30 mg cápsulas (Laboratorios Almirall, S.A.). Número de lote: A05. Caducidad: 12/2009. Contenido: 99.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró del estudio por motivos personales.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

1-2 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de lansoprazol 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:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.82	81.69-110.05
AUC _{0-t}	102.27	89.46-116.93

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} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

LAN-BESFI-10-SAL-07. EudraCT NUMBER: 2007-004727-38.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Ramnicu Sarat City Hospital No. 2 N. Balcescu Bd., 5250, Ramnicu Sarat, Buzau County, Rumanía.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Bucharest, Rumanía.

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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con alimentación altamente calórica y grasa (875 calorías de las cuales el 50% era grasa), con 240 mL de agua tras la disgregación del comprimido bucodispersable.

4.3.2.3. Formulación del test

Dostab Flas 30 mg comprimidos bucodispersables (Laboratorios Salvat, S.A). Número de lote: G171-275C. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 03/2008. Contenido: 100.7%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Opiren 30 mg cápsulas (Laboratorios Almirall, S.A.). Número de lote: A05. Caducidad: 12/2009. Contenido: 99.3%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró del estudio por motivos personales.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.2.7. Semivida

1-2 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de lansoprazol 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. 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}	169.29	127.89-224.11
AUC _{0-t}	184.96	149.23-229.25

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. Sin embargo, debido a que se trata de una solicitud combinada con datos suplementarios (híbrida), donde la interacción con alimentos es mucho menor que la que se produce en el medicamento de referencia, se considera apropiada su aprobación. Además, dicha suprabiodisponibilidad no conlleva una mayor exposición al fármaco que con el estudio en ayunas. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo lansoprazol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se consideran adecuados 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 lansoprazol, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Dostab Flas 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.