



Informe Público de Evaluación

Omeprazol Pharmakern 20 mg cápsulas duras gastroresistentes

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⁾

Omeprazol Pharmakern 20 mg cápsulas duras gastroresistentes

Principio Activo

OMEPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/02/2014

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. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos (genérico e híbrido respectivamente) Omeprazol Pharmakern 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007 (genérico), en el caso de la dosis de 20 mg y según el artículo 8 del R.D. 1345/2007 (solicitud combinada con datos suplementarios o híbrido), para la dosis de 40 mg. Omeprazol Pharmakern 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (omeprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Losec 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes. La referencia no tiene comercializada la dosis de 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes en España y por esto se trata de una solicitud híbrida.

La seguridad y la eficacia de omeprazol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Omeprazol Pharmakern 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes se solicitan como medicamentos genérico e híbrido respectivamente 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 Omeprazol Pharmakern 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Omeprazol Pharmakern 20 mg capsulas duras gastrorresistentes contiene como principio activo OMEPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

2.1. Sustancia Activa

OMEPRAZOL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión. La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

-Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas de gelatina dura nº2, con cuerpo y tapa de color verde, que contienen pellets con recubrimiento entérico de color blanco o ligeramente amarillo.

La composición cualitativa es:

OMEPRAZOL
AMARILLO DE QUINOLEINA (E 104, CI=47005)
DIETILFTALATO
GELATINA

HIPROMELOSA
HIDROXIPROPILCELULOSA
HIPROMELOSA, FTALATO DE
INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)
LACTOSA ANHIDRA
LAURILSULFATO SODICO
PELLETS DE AZUCAR
SODIO (FOSFATO DE) DODECAHIDRATO

Las CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE se acondicionan en blisters de 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 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur a excepción de los colorantes que cumplen con Commission Regulation 231/2012.

Excepto la lactosa anhidra y la gelatina, ninguno de los excipientes de origen animal. Se adjuntan declaraciones de ausencia de riesgo de TSE/BSE.

- 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 blisters de Al/Al. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados para 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 - AI/AI

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta unas cápsulas duras gastroresistentes que contienen el principio activo omeprazol en la misma forma que el medicamento de referencia Losec cápsulas duras gastroresistentes. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico y otro híbrido a distinta dosis que el medicamento de referencia pero dentro del rango terapéutico descrito en la ficha técnica del medicamento de referencia, se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación modificada gastroresistente y según la guía europea "Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: pharmacokinetic and clinical evaluation" (CPMP/EWP/280/96 Corr*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 20 mg (2x 20 mg), uno en ayunas y otro con alimentos.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a la dosis de 40 mg, ya que se trata de cápsulas duras gastroresistentes 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. De hecho, se trata de cápsulas con mayor o menor número de pellets gastroresistentes.

4.3. Estudios Clínicos

SFC07E2000HSP: Estudio de dosis múltiple en ayunas y de interacción con alimentos en dosis única 1052. Estudio dosis única en ayunas.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

SFC07E2000HSP

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Servei de Farmacologia Clínica/Àrea d'Investigació Farmacològica. Santa Creu i Sant Pau Hospital. Avda. Sant Antoni M.Claret, no167. 08025 Barcelona, España.

Centro analítico: MCC Analítica C/ Ganduxer no 129 bajos.08022 Barcelona, España.

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 (2x20 mg) con comida altamente grasa y calórica, seguido de una dosis múltiple en ayunas durante 7 días, con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Omeprazol 20 mg cápsulas duras gastroresistentes (Industria Química y Fca. VIR, S.A.). Número de lote: P-01. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2003. Contenido: 98.45%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Mopral 20 mg cápsulas duras gastroresistentes (Astra, España). Número de lote: P12BH3957. Caducidad: 08/2003. Contenido: 103%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 40 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

40 minutos.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de omeprazol en plasma se ha empleado LC/UV-VIS. 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 de los datos en estado estacionario del día 7 en ayunas se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	103.906	93.7-115.2
AUC _{0-t}	108.647	101.0-116.9

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} .

Los resultados del análisis estadístico de los datos del día 1 en presencia de alimentos se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	97.312	80.9-117.1
AUC _{0-t}	102.439	88.6-118.4

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

1052

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Facility of Pharmakl Bioavailability Centre, located in Central Military Hospital, U vojenské nemocnice 1200, 16902 Prague 6, República Checa.

Centro analítico: Pharmakl spol s.r.o, U vojenské nemocnice 1200, 162 00 Prague 6, República Checa.

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 40 mg (2 cápsulas) de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Omeprazol 20 mg cápsulas duras gastroresistentes (Industria Química Farmacéutica VIR, S.A. (Spain). Número de lote: 020202. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 02/2005. Contenido: 99%

4.3.2.4. Formulación de referencia

Losec 20 mg cápsulas duras gastroresistentes (Astra AB, Suecia). Número de lote: BG 3897. Caducidad: 07/2003. Contenido: 95%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 16 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 26 sujetos, 26 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

20 minutos.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de omeprazol en plasma se ha empleado HPLC-UV. 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}	97.36	82.32-115.15
AUC _{0-t}	101.2	93.06-109.99

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 omeprazol 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 eficacia y seguridad del principio activo omeprazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Omeprazol Pharmakern 20 y 40 mg cápsulas duras gastroresistentes han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.