



Informe Público de Evaluación

Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes 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⁾

Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG

Principio Activo

OMEPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

MABO-FARMA, S.A

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

30/03/2015

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 del medicamento genérico Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (omeprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Losec, que fue autorizado por procedimiento nacional.

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 Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Omeprazol Laboratorios MABO-FARMA 20 mg capsulas duras gastrorresistentes EFG contiene como principio activo OMEPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

2.1. Sustancia Activa

OMEPRAZOL

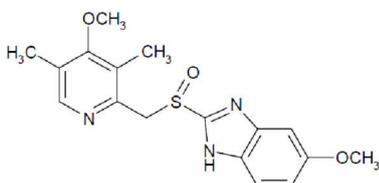
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Omeprazole

Nombre químico: (RS)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1Hbenzimidazole

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₁₉N₃O₃S

Masa molecular: 345.42

CAS No: [73590-58-6]

La sustancia activa, OMEPRAZOL, si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde su última versión.

- Propiedades generales

OMEPRAZOL es un polvo cristalino blanco o casi blanco.

- Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas duras de gelatina blancas opacas (número #3) de 17 mm aproximadamente, que contienen pellets esféricos.

La composición cualitativa es:

OMEPRAZOL
AGUA PURIFICADA
AZUCAR , ESFERAS DE
CITRATO DE TRIETILO
COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1)
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
GELATINA
HIDROGENO FOSFATO DE SODIO DIHIDRATO
HIPROMELOSA
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Al/Al y PVC/PVDC-ALUMINIO.

- 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

Excipientes de declaración obligatoria: sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Para la fabricación de las cápsulas se utiliza gelatina que es de origen animal. Se aportan copias de los certificados CEP actualizados de las fuentes de gelatina utilizada.

- 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 y PVC/PVDC-ALUMINIO. 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 - 28 cápsulas duras gastroresistentes

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 28 cápsulas duras gastroresistentes

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastroresistente que contiene el principio activo, omeprazol en la misma forma que el medicamento de referencia Losec. 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 gastroresistente multiparticuar y según la guía europea (Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 40 mg, uno en ayunas y otro con comida.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a la dosis de 20 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.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

OEL-P1-586

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1575 Henri-Bourassa Boulevard W., 6th floor, Montreal, Quebec, Canadá, H3M 3A9.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Boulevard laval, Quebec, Canadá H7V 4B4.

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 cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Omeprazol 40 mg cápsulas duras gastroresistentes (Laboratorios Dr. Esteve. S.A.). Número de lote: 822126. Tamaño del lote: 100 kg (151.665 cápsulas). Caducidad: 02/2013. Contenido: 98.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas duras gastroresistentes (Astra Zeneca, UK). Número de lote: ML8091. Caducidad: 02/2013. Contenido: 100.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 28 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

0.5-1.5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de omeprazol 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}	101.82	94.95-109.18
AUC _{0-t}	101.29	97.57-105.15
AUC _{0-∞}	101.45	97.70-105.35

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 Tmax.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

OEL-P1-587

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1575 Henri-Bourassa Boulevard W., 6th floor, Montreal, Quebec, Canadá, H3M 3A9.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Boulevard laval, Quebec, Canadá H7V 4B4.

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 cuatro periodos, replicado de dosis única con comida altamente grasa y calórica y 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Omeprazol 40 mg cápsulas duras gastroresistentes (Laboratorios Dr. Esteve. S.A.). Número de lote: 822126. Tamaño del lote: 100 kg (151.665 cápsulas). Caducidad: 02/2013. Contenido: 98.5%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas duras gastroresistentes (Astra Zeneca, UK). Número de lote: ML8091. Caducidad: 02/2013. Contenido: 100.2%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 44 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y 42 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo por tener valores de dos periodos con ambos tratamientos (T y R). Un sujeto se retiró por motivos personales antes del periodo II y otro fue retirado del estudio por efectos adversos antes de la dosificación del periodo II. 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

0.5-1.5 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de omeprazol 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}	110.68	101.81-120.33
AUC_{0-t}	99.55	94.06-105.36
$AUC_{0-\infty}$	99.61	94.10-105.44

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 Tmax.

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 de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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. El medicamento Omeprazol Laboratorios Mabo-Farma 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.