



# Informe Público de Evaluación

## Lansoprazol Flas Combix 15 mg comprimidos bucodispersables 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Lansoprazol Flas Combix 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

### Principio Activo

LANSOPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/07/2015

### 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 Lansoprazol Flas Combix 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Lansoprazol Flas Combix 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (lansoprazol) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Opiren 15 y 30 mg comprimidos bucodispersable, que fueron autorizados 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. Lansoprazol Flas Combix 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables 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 Lansoprazol Flas Combix 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Lansoprazol Flas Combix 15 mg comprimidos bucodispersables EFG contiene como principio activo LANSOPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE.

### 2.1. Sustancia Activa

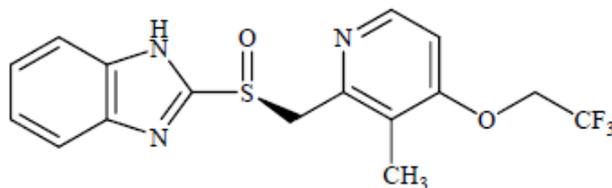
LANSOPRAZOL

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

#### - Nomenclatura

*INN:* Lansoprazol  
*Nombre químico:* 2-[(*rs*)-[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl]sulphonyl]1H-benzimidazole

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
*Masa molecular:* 369.4  
*CAS No:* 103577-45-3

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

#### - Propiedades generales

LANSOPRAZOL es un polvo blanco marrónceo, prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol anhidro, muy poco soluble en acetona.

#### - 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.

#### - 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 las 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.

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 bucodispersables, redondos, de color blanco a casi blanco, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color marrón claro, con la marca %71+ en una de las caras y lisos por la otra.

La composición cualitativa es:

LANSOPRAZOL  
ALMIDON DE MAIZ, ASPARTAMO, CARBONATO DE MAGNESIO LIGERO,  
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A, CELULOSA MICROCRISTALINA,  
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA, CITRATO DE TRIETILO, CITRICO ACIDO ANHIDRO,  
CLORHIDRICO ACIDO CONCENTRADO, CROSPVIDONA, ESFERAS DE CELULOSA  
MICROCRISTALINA,  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL, EUDRAGIT L30D55, EUDRAGIT NE-30D,  
GLICEROL 40-55, MONOESTEARATO DE, HIDROXIDO DE SODIO (E-524), HIPROMELOSA 15 CPS,  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP, HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP, MACROGOL 6000, MANITOL (E-  
421),  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491), POLISORBATO 80, SABORIZANTE, SILICE COLOIDAL  
ANHIDRA,  
TALCO, XANTANO GOMA DE.

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en Desecante/OPA/AL/PE-AL/PE o en Desecante/OPA/AI/PE-AI/PE, contenido en bolsa triple laminado (Poliéster/AI/PE) + bolsita silicagel.

### - 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

El método propuesto de esterilización ha sido justificado apropiadamente.

### - 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

Uso de excipientes especiales: no contiene

Excipientes de declaración obligatoria: Aspartamo.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur Excepto el aroma de fresa que cumple especificaciones internas y la celulosa microcristalina silificada que cumple con National Formulary de EEUU.

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 Desecante/OPA/AL/PE-AL/PE y Desecante/OPA/Al/PE-Al/PE, contenido en bolsa triple laminado (Poliéster/Al/PE) + bolsita silicagel. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y 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 - Desecante/OPA/Al/PE-Al/PE, contenido en bolsa triple laminado (Poliéster/Al/PE) + bolsita silicagel  
- 28 comprimidos bucodispersables

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Cond. Conservación Abierto y Cond. Conservación T.R: No Proceden

Blister - Desecante/OPA/AL/PE-AL/PE - 28 comprimidos bucodispersables

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Cond. Conservación Abierto y Cond. Conservación T.R: No Proceden

Blister - Desecante/OPA/AL/PE-AL/PE - 56 comprimidos bucodispersables

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Cond. Conservación Abierto y Cond. Conservación T.R: No Proceden

Blister - Desecante/OPA/Al/PE-Al/PE, contenido en bolsa triple laminado (Poliéster/Al/PE) + bolsita silicagel - 56 comprimidos bucodispersables

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Cond. Conservación Abierto y Cond. Conservación T.R: No Proceden

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido bucodispersable que contiene el principio activo lansoprazol en la misma forma que el medicamento de referencia Opiren. 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 de liberación diferida y según la guía europea [Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms](#) (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 30 mg (ayunas y con comida).

#### 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 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

BA1286066-01

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara- 390020 Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, 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 sin agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Lansoprazol Flas 30 mg comprimidos bucodispersables (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMP188. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 02/2015. Contenido: 100.1%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Ogastoro 30 mg comprimidos bucodispersables (Takeda, Francia). Número de lote: 240696. Caducidad: 06/2016. Contenido: 98.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 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

5 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
$C_{max}$	103.42	96.25-111.12
AUC <sub>0-t</sub>	99.63	94.99-104.5

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

BA1486511-01

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara- 390020 Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, replicado de dosis única con una comida altamente grasa y calórica (250 Kcal de hidratos de carbono, 511.47 Kcal de grasas y 150.26 de proteínas), sin agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Lansoprazol Flas 30 mg comprimidos bucodispersables (Cadila Healthcare, India). Número de lote: EMP188. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 02/2015. Contenido: 100.1%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Ogastoro 30 mg comprimidos bucodispersables (Takeda, Francia). Número de lote: 240696. Caducidad: 06/2016. Contenido: 98.3%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 42 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto presentó efectos adversos antes de la dosificación en el periodo II y fue retirado del estudio. Otro sujeto fue positivo en drogas de abuso en el control anterior a la dosificación del periodo II y también fue retirado. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales en el periodo III pero al haber sido tratado con test y referencia se incluyó en el análisis farmacocinético y estadístico.

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

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
$C_{max}$	95.28	88.33-102.77
$AUC_{0-t}$	93.29	86.78-100.29

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 lansoprazol 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 lansoprazol, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Lansoprazol Flas Combix 15 y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.