



# Informe Público de Evaluación

## Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos

*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>

Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos

### Principio Activo

LORAZEPAM

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

01/07/2016

### 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 Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos tiene la misma composición cualitativa y distinta cuantitativa en principio activo (lorazepam) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Idalprem 5 mg comprimidos.

La seguridad y la eficacia de lorazepam se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos 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 Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos 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

Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos contiene como principio activo LORAZEPAM presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

LORAZEPAM

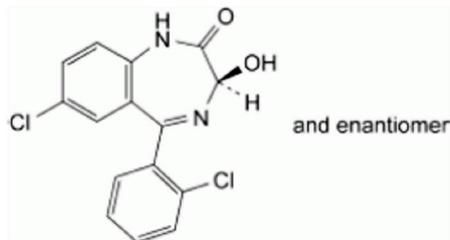
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Lorazepam

Nombre químico: (3RS)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 321.2

CAS No: [846-49-1]

La sustancia activa, LORAZEPAM presenta monografía en Ph.Eur.

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

#### - Propiedades generales

LORAZEPAM es un polvo blanco o casi blanco cristalino, prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en etanol (96 %), parcialmente oligeramente soluble en cloruro de metileno.

Muestra polimorfismo.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

#### - 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

LORAZEPAM 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. 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 blancos redondos con línea de división en una cara y con un **5** grabado en la otra. La línea de división es para dividir el comprimido en dos partes para cumplir con la posología.

La composición cualitativa es:

LORAZEPAM  
ALMIDON DE MAIZ  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
GELATINA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en blísteres de PVC-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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### - 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 expediente 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

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Los excipientes lactosa y gelatina son de origen animal. No obstante, la lactosa se deriva de leche de animales sanos y la gelatina procede de peces, por lo que no existe riesgo de contaminación por 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 PVC-Aluminio. 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 - PVC-Aluminio - 20 Y 500

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo lorazepam en la misma forma que el medicamento de referencia Orfidal 1 mg. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (lorazepam) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

## 4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8

## 4.3. Estudios In vitro

Se aportan los estudios in vitro de solubilidad y el soporte bibliográfico para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

**Margen terapéutico:** Lorazepam no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

**Solubilidad:** Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5, 6.4 y 6.8) a  $37\pm 1^\circ\text{C}$  y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Lorazepam: Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 5 mg

Contenido de los comprimidos: 5 mg.

pKa1= 1.3 y pKa2= 11.3.

De acuerdo con *Rytting et al* (Rytting et al., 2005) la solubilidad de lorazepam en agua es de 80 mg/l.

Además según *The Pharmaceutical codex. Principles and practice of pharmaceuticals*, la solubilidad de lorazepam en distintos pHs es:

Medium	pH	Solubility mg/ml
5% glucose solution for injection	4.4	0.062
0.9% sodium chloride solution for injection	6.3	0.027
Deionised water	7.1	0.054
Sodium lactate solution for injection	7.2	0.055

Se presenta el cumplimiento de GMPs.

La solubilidad de lorazepam se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: %Guideline on the investigation of bioequivalence+(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01.

Código de estudio: 013200-40

Fecha de aprobación del protocolo: 09/04/2014

Centro:Laboratorios Kern Pharma S.A. Polígono Industrial Colón II, Venus 72, 08228 Tarrasa, Barcelona.

Fecha de realización: 09-14/04/2014

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linealidad, exactitud y precisión.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que el lorazepam es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la ficha técnica del innovador el lorazepam tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90%.

En varias fuentes bibliográficas también se describe el lorazepam como una molécula con una biodisponibilidad mayor del 90%.

Reference	Dose	Fsis
Thompson, DiMartini., 1999	1 mg	99.8%
Merck Index, 2006	Not provided	90%
Catalogue of pharmaceutical products. Collection 2006	Not provided	90%
Goodman and Gilman	Not provided	93%
Greenblatt 1979	4 mg	90%
Yi Lau 2003	Not provided	93%
Pharmaceutical codex	2 and 4 mg	89-95%

Por ambos motivos se considera que lorazepam es una molécula altamente permeable.

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Los excipientes del medicamento test son: celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, amidón de maíz, gelatina, talco y sílice coloidal anhidra.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs de 1.2, 4.5 y 6.4 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 30, y 45 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: 013200-50

Centro: Kern Pharma S.A. Polígono Industrial Colón II, Venus 72., 08228 Tarrasa, Barcelona.

Fecha de aprobación del protocolo: 22/09/2014

Fechas de la parte experimental: 25/09/2014-04/11/2014

Validación: Linearidad, exactitud y precisión.

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos: Números de lote: SP129020. Tamaño de lote: 100.000. Tamaño del lote comercial: 1.000.000 comprimidos. Fecha fabricación: 03/2014 Fecha caducidad: 03/2016. Contenido: 99.6 %.

Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos Números de lote: SP129120. Tamaño de lote: 100.000. Tamaño del lote comercial: 1.000.000 comprimidos. Fecha fabricación: 03/2014 Fecha caducidad: 03/2016. Contenido: 100.2 %.

Orfidal 1 mg (5x1mg) comprimidos: Números de lote: J06226. Fecha caducidad: 02/2016. Contenido: 103.9 %.

Orfidal 1 mg (5x1mg) comprimidos: Números de lote: J06228. Fecha caducidad: 03/2016. Contenido: 103.5 %.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo lorazepam están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 lorazepam están suficientemente demostradas. El medicamento Lorazepam Kern Pharma 5 mg comprimidos ha demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.