



# Informe Público de Evaluación

## Omeprazol Gobens 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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>

Omeprazol Gobens 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

### Principio Activo

OMEPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/01/2016

### 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 de los medicamentos Omeprazol Gobens 10 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes, como medicamentos híbridos (solicitud combinada con datos suplementarios) y Omeprazol Gobens 20 mg como medicamento genérico. Los dos primeros se solicitan de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007 y el tercero según el artículo 7, respectivamente. Omeprazol Gobens 10 mg y 40 mg, cápsulas duras gastrorresistentes tiene la misma composición cualitativa y distinta cuantitativa en principio activo (Omeprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Losec, 20 mg, cápsulas duras gastrorresistentes. Omeprazol Gobens 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 seguridad y la eficacia del Omeprazol, en forma de base 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 Gobens, 10 mg, 20 mg y 40 mg, cápsulas duras gastrorresistentes se solicitan como medicamentos híbridos (dosis de 10 y 40 mg) y como medicamento genérico (dosis de 20 mg) 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 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

Omeprazol GOBENS 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

Hay 3 fabricantes de sustancia activa. En todos ellos 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.

Para dos de los proveedores de sustancia activa, la información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

Para uno de los fabricantes de sustancia activa, la información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa no forman parte de la documentación evaluada por EDQM. 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 tener contacto con alimentos. 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: Cápsula dura gastrorresistente. Cápsula dura de gelatina blanca opaca (número #3), que contienen pellets esféricos.

La composición cualitativa es:

OMEPRAZOL  
AZUCAR, ESFERAS DE  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1)  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
FOSFATO DISODICO DIHIDRATADO HIDROGENADO  
GELATINA  
HIPROMELOSA  
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Al/Al, Frasco (PET blanco) y PVC-PVDC/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

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

#### - 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, Frasco (PET blanco) y PVC-PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes. 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 - 14, 28, 56 y 512 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

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

Blister - PVC-PVDC/AL - 14, 28, 56 y 512 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

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

Frasco - Frasco (PET blanco) - 14, 28 y 56 cápsulas

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: 100 días

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta los medicamentos genéricos Omeprazol Laboratorios Gobens, 10 mg, 20 mg y 40 mg, cápsulas duras gastrorresistentes, 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 de liberación modificada 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 40 mg, uno con comida y otro en ayunas. Previamente se realizaron dos estudios pilotos con dos formulaciones test 1 y test 2 frente al producto de referencia. Se presenta el resumen de los mismos, los cuales tienen la codificación OEL-P1-574 en ayunas y OEL-P1- 575 con comidas. Ambos estudios se realizaron con el objetivo de evaluar la variabilidad del omeprazol y estimar el tamaño muestral requerido para la demostración de bioequivalencia. Se demostró bioequivalencia en ayunas (15 sujetos) con ambas formulaciones test y se estimó que el tamaño de muestra para estudios futuros debe ser como mínimo de 28. No se demostró bioequivalencia en el estudio con comidas (13 sujetos) para las formulaciones test 1 y 2, se estableció que en futuros estudios el tamaño de muestra debía ser como mínimo 56. Se eligió como mejor candidato de formulación para continuar en estudios de bioequivalencia la formulación test 2.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a las dosis de 10 mg y 20 mg, ya que se trata de formulaciones 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., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1  
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3

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 (Laboratorios Esteve, España) 40 mg cápsulas gastrorresistentes. Número de lote: 820025. Tamaño del lote: 150 000 cápsulas gastrorresistentes. Caducidad: 02/2013. Contenido: 98,5 %.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas gastrorresistentes (Astra Zeneca, UK). Número de lote: ML 8091. Caducidad: 10/2013. Contenido: 100,2 %.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 26 y 65 años. Fueron tratados 28 sujetos, 25 sujetos completaron todos los periodos del estudio y 28 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En el período 4 el sujeto 12 abandonó el estudio por motivos personales y en el mismo periodo el sujeto 28 fue eliminado por razones de seguridad. El sujeto 26 se retiró en el período 3 por motivos personales. Sin embargo todos estos sujetos se han incluido en el análisis farmacocinético y estadístico puesto que tenían datos con al menos una formulación test y otra referencia.

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 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 <sub>0-t</sub>	101.29	97.57 . 105.15

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., 1200 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada, H7V 4B3

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 Laboratorios Esteve, 40 mg, en la forma farmacéutica cápsula gastrorresistente. Número de lote: 820025. Tamaño del lote: 150.000 cápsulas gastrorresistentes. Caducidad: Febrero de 2013. Contenido: 98,5 %.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas gastrorresistentes (Astra Zeneca, UK). Número de lote: ML 8091. Caducidad: Octubre de 2013. Contenido: 100,2 %.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 71 años. Fueron tratados 44 sujetos, 42 sujetos completaron al menos dos periodos (uno con el test y otro con la referencia) del estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado previo a la dosificación en el periodo I y otro abandonó el 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

7 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

1,2 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 <sub>0-t</sub>	99.55	94.06 . 105.36

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 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 Laboratorios Gobens, 10 mg, 20 mg y 40 mg, cápsulas duras gastrorresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.