



# Informe Público de Evaluación

## Lansoprazol Distriquímica 30 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

Lansoprazol Distriquímica 30 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG

### Principio Activo

LANSOPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

DISTRQUIMICA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

23/10/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## 1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Lansoprazol Distriquímica 15 y 30 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Lansoprazol Distriquímica 15 y 30 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (lansoprazol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Opiren cápsulas gastroresistentes, que fue autorizado 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 Distriquímica 15 y 30 mg cápsulas duras gastroresistentes 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 Distriquímica 15 y 30 mg cápsulas duras gastroresistentes 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 Distriquímica 30 mg capsulas duras gastrorresistentes EFG contiene como principio activo LANSOPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

#### LANSOPRAZOL

Hay dos proveedores de sustancia activa y para ambos la calidad se encuentra avalada por CEPs. 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.

Las especificaciones compiladas de sustancia activa por el solicitante se consideran adecuadas.

### 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Cápsula dura de color blanco opaco que lleva impreso %AN 30+. Cada cápsula contiene gránulos de lansoprazol con recubrimiento gastrorresistente.

La composición cualitativa es:

AZUCAR , ESFERAS DE  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1) DISPERSIÓN AL 30%  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
HIPROMELOSA  
TALCO  
TINTA DE IMPRESION NEGRA

Las CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en blisters de Al/Al y frascos HDPE con tapón de rosca.

#### - 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

El único excipiente de origen animal es la gelatina para el cual se presenta declaración de ausencia de riesgo de TSE.

#### - 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 Blister de Al/Al y Frasco de HDPE con tapón de rosca. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea.

#### - 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

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - HDPE con tapón de rosca - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Cond. Conservación Abierto:

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo, lansoprazol, en la misma forma (lansoprazol base) que el medicamento de referencia Opiren cápsulas gastrorresistentes. 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 *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Pharmacokinetic and clinical evaluation* (CPMP/ EWP/280/96 Corr\*), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis mayor por tratarse de una formulación multiparticular (pellets), en dosis única y múltiple con condiciones de ayuno y con alimentos.

### 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 cápsulas duras gastrorresistentes 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

LNL-P3-095

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico y analítico: Algorithm Pharma Inc., 9000 Boulevard de L'Acadie, Montreal, Quebec, Canada, H4N 2Y8.

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, durante 7 días consecutivos en ayunas y el octavo se administra en dosis única con un desayuno altamente graso y calórico, con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Lansoprazol 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG (LAb. Esteve, España). Número de lote: D03093. Tamaño del lote: 190.816. Caducidad: 03/2005. Contenido: 99.3%

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Lanzor 30mg cápsulas gastrorresistentes (Aventis, Francia). Número de lote: 594. Caducidad: 08/2003. Contenido: 101.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 62 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 50 años. Fueron tratados 62 sujetos, 55 sujetos completaron el estudio y se emplearon 52 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

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

1.5 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de lansoprazol 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).

#### 4.3.1.9. 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%.

Día 1: Los resultados del análisis estadístico de lansoprazol dosis única en ayunas se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.71	88.69-107.63
AUC <sub>0-t</sub>	92.45	86.78-98.49

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<sub>max</sub>.

Día 7: Los resultados del análisis estadístico de lansoprazol dosis múltiple en ayunas se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	113.70	103.76-124.61
AUC <sub>0-t</sub>	102.80	97.02-108.92

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  $T_{max}$ .

Día 8: Los resultados del análisis estadístico de lansoprazol dosis múltiple con alimentos se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	144.92	112.34-186.96
AUC <sub>0-t</sub>	157.87	124.80-199.71

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  no se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. Sin embargo, dado que la interacción con alimentos es mucho menor que la que se produce en el medicamento de referencia, se considera apropiada su aprobación. Además, dicha suprabiodisponibilidad no conlleva una mayor exposición al fármaco que con el estudio en ayunas. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 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 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 lansoprazol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Lansoprazol Distriquímica 15 y 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.