



# Informe Público de Evaluación

## RABEPRAZOL BILLEV 20 MG COMPRIMIDOS 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>

RABEPRAZOL BILLEV 20 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG

### Principio Activo

RABEPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

BILLEV PHARMA APS

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

27/09/2016

### 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 genéricos Rabeprazol Billev 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rabeprazol Billev 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rabeprazol, en forma de rabeprazol sódico) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Pariet 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de rabeprazol, en forma de rabeprazol sódico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rabeprazol Billev 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes 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 Rabeprazol Billev 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes 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

RABEPRAZOL BILLEV 20 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG contiene como principio activo RABEPRAZOL, en forma de RABEPRAZOL SODICO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

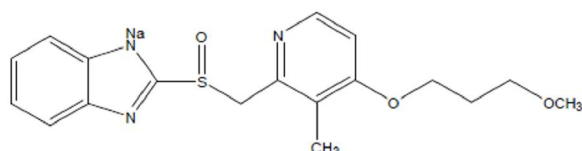
RABEPRAZOL, en forma de RABEPRAZOL SODICO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Rabeprazol

Nombre químico: 2-[[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]- 1H-benzimidazole sodium

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$

Masa molecular: 381.42 g/mol

CAS No: [117976-90-6]

La sustancia activa, RABEPRAZOL, en forma de RABEPRAZOL SODICO, si presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

RABEPRAZOL, en forma de RABEPRAZOL SODICO es un polvo blanco a blanco amarillento, cristalino, fácilmente soluble en agua, soluble en etanol y metanol.

#### - 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

RABEPRAZOL, en forma de RABEPRAZOL SODICO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garanticen su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea para materiales en contacto con alimentos y con Farmacopea 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 gastrorresistentes de 20 mg de color marrón-amarillo, biconvexos, redondos.

La composición cualitativa es:

RABEPRAZOL SODICO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
ETILCELULOSA  
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
HIPROMELOSA, FTALATO DE  
MANITOL (E-421)  
MONOGLICERIDOS DIACETILADOS  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E 172)  
OXIDO DE MAGNESIO LIGERO  
TALCO

Los comprimidos gastrorresistentes se acondicionan en blíster OPA/Al/PVC/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

No hay uso de excipientes especiales

Excipientes de declaración obligatoria: Ninguno

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.

#### - 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 blíster OPA/Al/PVC/Al. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea de materiales en contacto con alimentos y Ph. Eur 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 - OPA/Al/PVC/Al - 14, 28 y 56 comprimidos gastrorresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C - Proteger de luz y de Humedad

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido gastrorresistente que contiene el principio activo, rabeprazol, en la misma forma de sal sódica que el medicamento de referencia Pariet. 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 evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/1280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia: con la dosis de 20 mg uno con comida y otro en ayunas y con la dosis de 10 mg uno en ayunas.

#### 4.2. Estudios Clínicos

##### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

08-238

#### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: UNIVERSITY OF SKOPJE, MEDICAL FACULTY, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology, 5 0 Divizij a b.b., 1000 Skopje, R. Macedonia.

Centro analítico: Anapharm 2500 rue Einstein Québec (Québec), Canadá G1P 0A2

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.

#### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y tres periodos, semi-replicado de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

#### 4.2.1.3. Formulación del test

Rabeprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes (KrKa, Eslovenia). Número de lote: 1247 02 P023 0608. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2009. Contenido: 100.7%.

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Pariet 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Eisai, UK). Número de lote: 7CSU600. Caducidad: 02/2009. Contenido: 100.9%.

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 54 sujetos, 53 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró durante el lavado del periodo I al II, debido a razones personales. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

0.7-1.5 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de rabeprazol 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.1.10. 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
$C_{max}$	97.83	92.04-104.00
$AUC_{0-t}$	101.47	97.18-105.96
$AUC_{0-\infty}$	101.58	97.32-106.02

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.

#### 4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

09-248

##### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: UNIVERSITY OF SKOPJE, MEDICAL FACULTY, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology, 5 0 Divizij a b.b., 1000 Skopje, R. Macedonia.

Centro analítico: Anapharm 2500 rue Einstein Québec (Québec), Canadá G1P 0A2

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.

##### 4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y tres periodos, semi-replicado de dosis única en ayunas con 180 mL de agua.

##### 4.2.2.3. Formulación del test

Rabeprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Krka, Eslovenia). Número de lote: 1247 02 P023 0608. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 05/2009. Contenido: 100.1%.

##### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Pariet 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Eisai, UK). Número de lote: 8ESUM00. Caducidad: 04/2010. Contenido: 99.1%.

##### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 54 sujetos, 54 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.

#### 4.2.2.6. Periodo de lavado

8 días.

#### 4.2.2.7. Semivida

0.7-1.5 h.

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de rabeprazol 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).

#### 4.2.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.2.10. 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
$C_{max}$	92.61	83.69-102.48
$AUC_{0-t}$	95.55	90.30-101.11
$AUC_{0-\infty}$	95.72	90.61-101.13

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.

#### 4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

09-273

##### 4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: UNIVERSITY OF SKOPJE, MEDICAL FACULTY, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology, 5 0 Divizij a b.b., 1000 Skopje, R. Macedonia.

Centro analítico: Anapharm 2500 rue Einstein Québec (Québec), Canadá G1P 0A2

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.

#### 4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y tres periodos, semi-replicado de dosis única en ayunas con 180 mL de agua.

#### 4.2.3.3. Formulación del test

Rabeprazol 10 mg comprimidos gastrorresistentes (KrKa, Eslovenia). Número de lote: 1247 01 P005 1108. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 01/2010. Contenido: 99.7%.

#### 4.2.3.4. Formulación de referencia

Pariet 10 mg comprimidos gastrorresistentes (Eisai, UK). Número de lote: 8HSUY00. Caducidad: 07/2010. Contenido: 100.2%.

#### 4.2.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 54 sujetos, 53 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por efectos adversos durante el lavado del periodo I al II. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.3.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.3.7. Semivida

0.7-1.5 h.

#### 4.2.3.8. Método analítico

Para la determinación de rabeprazol 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).

#### 4.2.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.3.10. 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
$C_{max}$	92.28	83.84-101.58
$AUC_{0-t}$	99.57	94.29-105.14
$AUC_{0-\infty}$	99.70	94.52-105.16

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo rabeprazol, en forma de rabeprazol sódico, 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.

#### 4.4. 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 rabeprazol, en forma de rabeprazol sódico, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rabepazol Billev 10 y 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.