



# Informe Público de Evaluación

## OMEKASTE 20 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

*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>

OMEKASTE 20 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

### Principio Activo

OMEPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

DISTRQUIMICA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

15/09/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Omekaste 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Omekaste 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 que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de omeprazol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Omekaste 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 Omekaste 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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

OMEKASTE 20 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES contiene como principio activo OMEPRAZOL presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

OMEPRAZOL

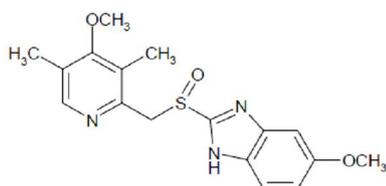
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Omeprazol

Nombre químico: 2-[(RS)-[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-benzoimidazol.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Masa molecular: 345.42

CAS No: [73590-58-6]

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

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

#### - Propiedades generales

OMEPRAZOL es un polvo blanco o casi blanco cristalino no higroscópico. Es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos.

#### - Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - 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

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

### - Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Cápsulas duras de gelatina blancas opacas (número #3) marcadas con OME 20+, que contienen pellets esféricos.

La composición cualitativa es:

OMEPRAZOL  
AZUCAR , ESFERAS DE  
HIPROMELOSA  
TALCO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
HIDROGENOFOSFATO DISODICO DIHIDRATADO  
COPOLÍMERO DE ÁCIDO METACRÍLICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1), DISPERSIÓN AL 30%  
CITRATO DE TRIETILO  
GELATINA  
TINTA DE IMPRESION NEGRA

Los CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Aluminium-Aluminium, HDPE bottle y PVC-PVDC/Aluminium.

### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Para la fabricación de las cápsulas se utiliza gelatina que es de origen animal. Se aportan copias de los certificados CEP actualizados de las fuentes de gelatina utilizada.

### - 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 de Aluminio-Aluminio, PVC-PVDC/Aluminio y frasco HDPE. 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 - PVC-PVDC/Aluminium - 7

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 7

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 7

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 14

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 14

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 14

Val. Propuesta: 2 Years

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - Aluminium-Aluminium - 7  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Aluminium-Aluminium - 7  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium-Aluminium - 7  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - Aluminium-Aluminium - 14  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Aluminium-Aluminium - 14  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Aluminium-Aluminium - 14  
Val. Propuesta: 30 Months  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Frasco - HDPE bottle - 7  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Mantener el envase perfectamente cerrado

Frasco - HDPE bottle - 7  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Frasco - HDPE bottle - 7  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - HDPE bottle - 14  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Mantener el envase perfectamente cerrado

Frasco - HDPE bottle - 14  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Frasco - HDPE bottle - 14  
Val. Propuesta: 3 Years  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente 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 Corr 1), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia pilotos con la dosis de 40 mg (uno en ayunas y otro con alimentos) con dos formulaciones diferentes. Tras elegir la formulación final ha realizado dos estudios pivotaes (ayunas y alimentos) con la dosis de 40 mg que son los que se detallan en el informe.

#### 4.2. Exención

Si bien esta autorización de comercialización solo afecta a la dosis de 20 mg, la evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a la dosis 20mg, ya que se trata de cápsulas 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: Centro clínico: Algorithme located at 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

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

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 40 mg cápsulas gastrorresistentes (Laboratorios Dr. Esteve, S.A. Spain). Número de lote: 822126. Tamaño del lote: 151.665. Caducidad: 02/2013. Contenido: 98.5%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas gastrorresistentes (AstraZeneca, 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 28 y 55 años. Fueron tratados 28 sujetos, 25 sujetos completaron el estudio y 28 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo, ya que habían completado al menos dos periodos correspondientes a un tratamiento con el test y otro con la 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 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
$AUC_{0-t}$	101.29	97.57-105.15
$AUC_{0-\infty}$	101.45	97.70-105.35

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: Algorithm located at 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canadá, H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithm Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá.

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 alimentos (altamente grasa y calórica), y con 240 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Omeprazol 40 mg cápsulas gastrorresistentes (Laboratorios Dr. Esteve, S.A. Spain). Número de lote: 822126. Tamaño del lote: 151.665. Caducidad: 02/2013. Contenido: 98.5%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Losec 40 mg cápsulas gastrorresistentes (AstraZeneca, UK). Número de lote: ML 8091. Caducidad: 10/2013. 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, 40 sujetos completaron el estudio y 42 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo, ya que habían completado al menos dos periodos correspondientes a un tratamiento con el test y otro con la referencia. Un sujeto abandonó por razones personales antes del periodo 2, y otro fue eliminado por efectos adversos

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 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
$AUC_{0-t}$	99.55	94.06-105.36
$AUC_{0-\infty}$	99.61	94.10-105.43

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 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 omeprazol están suficientemente demostradas. El medicamento Omekaste 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.