

# Informe Público de Evaluación

## LOPERAMIDA COMBIX 2 MG CAPSULAS DURAS 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>

LOPERAMIDA COMBIX 2 MG CAPSULAS DURAS EFG

### Principio Activo

LOPERAMIDA HIDROCLORURO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/10/2025

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

SIN RECETA

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Loperamida Combix 2 mg capsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Loperamida Combix 2 mg capsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (loperamida, en forma de loperamida hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Imodium 2 mg cápsulas, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de loperamida, en forma de loperamida hidrocloreuro se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Loperamida Combix 2 mg capsulas duras EFG 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 Loperamida Combix 2 mg capsulas duras 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

El medicamento LOPERAMIDA COMBIX 2 MG CAPSULAS DURAS EFG, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 2 mg de LOPERAMIDA HIDROCLORURO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 16 mg.

El medicamento se acondiciona en blister de PVC/PVDC-Aluminio.

### 2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

#### Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

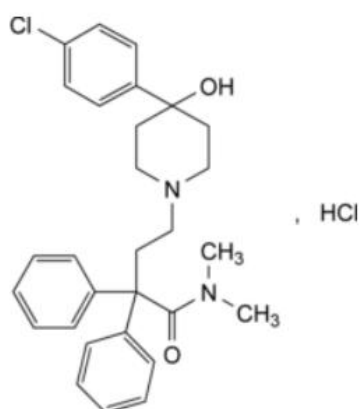
#### Nomenclatura

INN: LOPERAMIDA HIDROCLORURO

Número CAS: 34552-83-5

#### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 513.5 g/mol

Fórmula molecular:  $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$

#### Propiedades generales

Polvo blanco o casi blanco. Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento y en metanol. Presenta polimorfismo.

#### Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

#### Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen el ensayo adicional pertinentes.

### Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

### Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

## 2.2. MEDICAMENTO

### Descripción

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA

Dosis: 2 mg

Aspecto: Cápsulas de gelatina dura, con tapa y cuerpo de color blanco opaco, con polvo de color blanco o blanquecino en el interior y unas medidas aproximadas de 14,3 mm de largo y 5,3 mm de ancho.

Composición cualitativa:

LOPERAMIDA HIDROCLORURO

ALMIDON DE ARROZ

ESTEARATO DE MAGNESIO

LACTOSA MONOHIDRATO

TALCO

COMPONENTES DE LA CÁPSULA:

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

GELATINA

LAURILSULFATO DE SODIO

Envase: blister de PVC/PVDC-Aluminio.

### Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

### Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

### Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente, gelatina es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

### Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

### Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blister de PVC/PVDC-Aluminio.

La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

### Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 2 años

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, loperamida, en forma de loperamida hidrocloreuro en la misma forma que el medicamento de referencia Imodium. 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 inmediata y según la guía europea "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) y al ser una formulación de acción local, de acuerdo con la guía europea "Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1, Corr.1)", el solicitante presenta dos estudios de bioequivalencia (un estudio en ayunas inicialmente y otro con comida tras las aclaraciones).

### 4.2. Exención

No procede porque se solicita solo una dosis.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B02024 (ayunas)

Página 4 de 8

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research. Cliantha Research Limited Property No 2A, Block A, Sector 63, Gautambudh Nagar, Noida - 201301, Uttar Pradesh, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India

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, de dosis única en ayunas (2 x 2mg) con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test y de la referencia

Product Characteristics	Test product	Reference Product
Name	Loperamide Capsules 2 mg	IMODIUM® (Loperamide hydrochloride) capsule 2 mg
Strength	2mg	2mg
Dosage form	Capsules	Capsules
Manufacturer	Zydus Lifesciences Limited, India	Janssencilag 1, Rue Camille Desmoulins TSA 9100392787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9.
Batch number	M200750	OKV1171
Batch size (Biobatch)	750,000 Capsules	
Measured content(s) <sup>1</sup> (% of label claim)	99.5%	97.5%
Expiry date (Retest date)	01/2025	10/2025

#### 4.3.1.4. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 41 años. Fueron tratados 28 sujetos, 28 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.

#### 4.3.1.5. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.1.6. Semivida

11 h.

#### 4.3.1.7. Método analítico

Para la determinación de loperamida 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).

#### 4.3.1.8. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.1.9. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
AUC <sub>t</sub> (pg/mL)*(hr)	107.47	(100.20%; 115.27%)	15.452
C <sub>max</sub> (pg/mL)	109.90	(100.27%; 120.46%)	20.326

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>.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B04975 (con comida)

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India

Centro analítico: Cliantha Research Limited TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, India

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 dos periodos, de dosis única (2 x 2 mg) con comida con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test y de la referencia

Product Characteristics	Test product	Reference Product
Name	Loperamide Capsules 2 mg	MODIUM® (Loperamide hydrochloride) capsule 2 mg
Strength	2mg	2mg
Dosage form	Capsules	Capsules
Manufacturer	Zydus Lifesciences Limited, India	Janssencilag 1, Rue Camille Desmoulins TSA 9100392787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9.
Batch number	M200750	OKV1171
Batch size (Biobatch)	750,000 Capsules	
Measured content(s) <sup>1</sup> (% of label claim)	99.5%	97.5%
Expiry date (Retest date)	01/2025	10/2025

#### 4.3.2.4. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto 26 (período 2) tuvo con una concentración pre-dosis superior al 5% de la C<sub>max</sub>.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.5. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.2.6. Semivida

11 h.

#### 4.3.2.7. Método analítico

Para la determinación de loperamida 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).

#### 4.3.2.8. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.2.9. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref (%)	Confidence Intervals	CV%
$C_{max}$ (pg/mL)	98.62	(88.98%;109.29%)	23.274
AUCt (pg/mL)*(hr)	103.60	(97.74%;109.81%)	13.056

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  $T_{max}$ .

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

La eficacia y seguridad del principio activo loperamida, en forma de loperamida hidrocloreuro 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 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 calidad, eficacia y seguridad del principio activo loperamida, en forma de loperamida hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Loperamida Combix 2 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.