

Informe Público de Evaluación

LIXBEN 5 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LIXBEN 5 MG CAPSULAS DURAS EFG

Principio Activo

DONEPEZILO HIDROCLORURO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

21/04/2026

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (donepezilo) y distinta forma farmacéutica CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** que el producto de referencia Aricept comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras 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 LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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 LIXBEN 5 MG CAPSULAS DURAS EFG, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 5 mg de DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 10 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster de PVC/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.

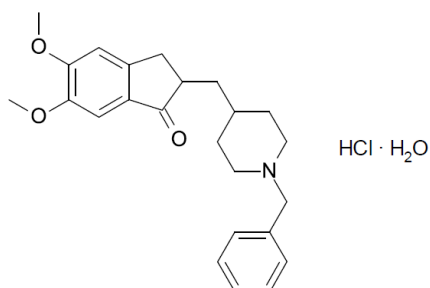
Nomenclatura

INN: DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO

Número CAS: 884740-09-4

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 415.95 g/mol

Fórmula molecular: $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, soluble en cloroformo, metanol y agua, ligeramente soluble en etanol y muy ligeramente soluble en acetona. La sustancia activa es el racémico, y 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 los ensayos adicionales 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: 5 mg

Aspecto: cápsulas de gelatina dura de 14 mm, con el cuerpo blanco y la tapa amarilla.

Composición cualitativa:

DONEPEZILO HIDROCLORURO

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

LACTOSA MONOHIDRATO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

CÁPSULAS: GELATINA, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171), OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Envase: blíster formado por una lámina de PVC y otra de 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 el esquema 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 espongiformes 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 blíster de PVC/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: 21 meses

Condiciones de almacenamiento: conservar por debajo de 30°C

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas del donepezilo son conocidas. Como donepezilo es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Lixben 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 5 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 5 mg es extrapolable a la dosis de 10 mg, ya que se trata de una cápsula dura 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

UECHUP-DON/23-5: Estudio de dosis única (5 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-DON/23-5

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62
28006 MADRID. Spain.

Centro analítico: ANAPHARM EUROPE, S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor 08038 Barcelona, Spain.

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 con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

LIXBEN 5 mg cápsulas duras EFG (Laboratorios Alter S.A). Número de lote: DNPCP5-02. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 07/2026. Contenido: 100.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Aricept 5 mg comprimidos recubiertos con película (Eisai GmbH/Pfizer SL, Spain). Número de lote: B746603. Caducidad: 05/2026. Contenido: 101.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 54 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 19 no se presentó en el periodo II para continuar con el estudio por razones personales.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

21 días.

4.3.1.7. Semivida

70 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de donepezilo 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.

Página 5 de 6

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:

Donepezil Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t)	97.45	94.84- 100.13	6.06
Cmax	97.98	90.51- 106.07	17.72

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.

Pharmacokinetic parameter of Donepezil	⁴ Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	158520.01 $\pm$ 32916.23 ng·h/ml	162483.06 $\pm$ 32739.57 ng·h/ml
Cmax	7427.46 $\pm$ 2273.43 ng/ml	7470.42 $\pm$ 1777.48ng/ml
tmax ³	2.00 h (1.50 – 6.00)	2.00 h (1.00 – 3.00)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo donepezilo, en forma de donepezilo hidrocloreuro 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 calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos LIXBEN 5 mg y 10 mg cápsulas duras EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.