



Informe Público de Evaluación

ESOMEPRAZOL TECNIGEN 40 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ESOMEPRAZOL TECNIGEN 40 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG

Principio Activo

ESOMEPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

TECNIMEDE ESPAÑA INDUSTRIA FARMACEUTICA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

15/04/2016

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 Esomeprazol Tecnigen 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Esomeprazol Tecnigen 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Nexium Mups 20 mg y 40 mg comprimidos gastrorresistentes, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Esomeprazol Tecnigen 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes 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 Esomeprazol Tecnigen 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG son 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

ESOMEPRAZOL TECNIGEN 40 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG contiene como principio activo ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE.

2.1. Sustancia Activa

ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO

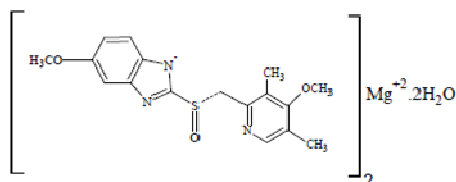
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Esomeprazol magnésico dihidrato

Nombre químico: Bis[2-[(S)-[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-benzoimidazol-1-uro] de magnesio dihidrato

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$

Masa molecular: 749.15

CAS No: 217087-10-0

La sustancia activa, ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO, si presenta monografía en Ph. Eur.

- Propiedades generales

ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO Polvo blanco o débilmente coloreado, ligeramente higroscópico, Poco soluble en agua, soluble en metanol y prácticamente insoluble en heptano.

- 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

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

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las 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: Comprimido con forma ovalada, de color rosa, grabado con "H" por una cara y con "187" por la otra.

La composición cualitativa es:

Sacarosa
Almidón de maíz
Hipromelosa
Meglumina
Poloxámero 188
Laurilsulfato sódico
Copolímero de ácido metacrílico
Trietilcitrate
Gliceril monoestearato
Hidróxido de sodio
Celulosa microcristalina silificada
Sílice coloidal anhidra
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropil celulosa (E463)
Macrogol 6000
Crospovidona
Estearato de magnesio
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)
Talco
Parafina líquida, ligera
Polisorbato
Óxido de hierro rojo (E 172, CI=77491)
Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en AI/AI.

- 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 y compromiso de validar con lotes industriales 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

Uso de excipientes especiales: No contiene

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato y sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto el recubrimiento y la celulosa microcristalina silificada que cumplen especificaciones internas.

La lactosa monohidrato es de origen animal por lo que aportan información sobre cumplimiento con normativa para minimizar el riesgo de transmisión de EEB.

- 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 Al/Al. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- 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 - 14 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Blister - Al/Al - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 24 MESES

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido gastrorresistente que contiene el principio activo, esomeprazol, en la misma forma de esomeprazol magnésico que el medicamento de referencia Nexium Mups. 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 gastrorresistente multiparticular 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 con la dosis de 40 mg, uno en ayunas y otro con comida.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg no es extrapolable a la dosis de 20 mg, ya que aunque se trata de comprimidos 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), sin embargo, no se han comparado los perfiles de disolución comparativos en las condiciones de las formulaciones gastrorresistentes.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BE-373-ESOM-2012.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Piramal Clinical Research Mirra Kamshetty Mall (3rd and 4th Floor) Ramanthapur, R.R.District Hyderabad- 500013 (India).

Centro analítico: Piramal Clinical Research Mirra Kamshetty Mall (3rd and 4th Floor) Ramanthapur, R.R.District Hyderabad- 500013 (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 con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Hetero Drugs Limited, India). Número de lote: E100740. Tamaño del lote: 130.000. Caducidad: 10/2012. Contenido: 100.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Nexium comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca AB, Suecia). Número de lote: MH13672. Caducidad: 07/2013. Contenido: 100.3%

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 39 años. Fueron tratados 48 sujetos, 48 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.

4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.1.7. Semivida

1-1.5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de esomeprazol 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}	99.13	93.25-105.38
AUC_{0-t}	96.27	90.77-102.09

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

BE-374-ESOM-2012.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Piramal Clinical Research Mirra Kamshetty Mall (3rd and 4th Floor) Ramanthapur, R.R.District Hyderabad- 500013 (India).

Centro analítico: Piramal Clinical Research Bioanalytical Section Mirra Kamshetty Mall (4th Floor) Ramanthapur R.R. Dist Hyderabad-500 013, 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 con comida altamente grasa y calórica, con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Hetero Drugs Limited, India). Número de lote: E100740. Tamaño del lote: 130.000. Caducidad: 10/2012. Contenido: 100.1%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Nexium comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca AB, Suecia). Número de lote: MH13672. Caducidad: 07/2013. Contenido: 100.3%

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 68 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 40 años. Fueron tratados 68 sujetos, 65 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres sujetos fueron eliminados por dar positivo en drogas de abuso.

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

1-1.5 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de esomeprazol 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}	91.88	82.03-102.92
AUC _{0-t}	93.27	84.45-103.02

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.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico, 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 esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico, están suficientemente demostradas. El medicamento Esomeprazol Tecnigen 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por lo tanto, se recomienda su autorización.