



# Informe Público de Evaluación

## Esomeprazol Pensa 40 mg cápsulas duras gastroresistentes 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>

Esomeprazol Pensa 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG

### Principio Activo

ESOMEPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

PENSA PHARMA, S.A.U

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

30/09/2016

### 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 Esomeprazol Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007.. Esomeprazol Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (esomeprazol) pero con una sal diferente respecto al producto de referencia Nexium Mups comprimidos gastroresistentes. Esomeprazol Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG contiene esomeprazol en forma de esomeprazol sódico, mientras que el producto de referencia Nexium Mups comprimidos gastroresistentes contiene esomeprazol en forma de esomeprazol magnésico trihidrato.

La seguridad y la eficacia de esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico trihidrato, 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 Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastroresistentes 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, así como un estudio no-clínico de toxicidad comparativo entre la sal sódica y la sal magnésica. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

Las indicaciones propuestas para Esomeprazol Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

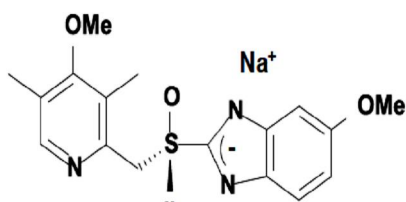
Hay dos proveedores de sustancia activa y en ambos casos la calidad se encuentra avalada por ASMF.

### - Nomenclatura

INN: Esomeprazole Sodium

Nombre químico: 5-methoxy- 2-[ (S)-[ 4-methoxy- 3,5-dimethyl- 2-pyridinyl)methyl]sulfinyl ]-1Hbenzimidazole sodium salt

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{17}H_{18}N_3NaO_3S$

Masa molecular: 367.41 g/mol

La sustancia activa, ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL SODICO, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL SODICO es un polvo higroscópico de color blanco amarillento fácilmente soluble en agua, metanol, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y ácido acético, insoluble en acetona, isopropanol, etilacetato, diclorometano y tolueno.

### - 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - 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 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 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 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.

## 2.1. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: cápsulas duras opacas de color rosa, tamaño 2 (de 18 mm aproximadamente), impresas con tinta negra (cabeza ES/cuerpo 40) y conteniendo pellets esféricos.

La composición cualitativa es:

ESOMEPRAZOL SÓDICO  
-ESFERAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA  
-HIPROMELOSA  
-TALCO  
-DIÓXIDO DE TITANIO  
-GLICEROL MONOESTEARATO  
-POLISORBATO 80  
-COPOLIMERO DE ÁCIDO METACRÍLICO-ACRILATO DE ETILO (1:1)  
-LAURILSULFATO SÓDICO  
-CITRATO DE TRIETILO  
- MACROGOL 4000  
- MACROGOL 6000  
- MACROGOL 8000  
-CELULOSA MICROCRISTALINA  
-CROSPROVIDONA  
-ESTEARIL FUMARATO SÓDICO  
OPADRY II AZUL OSCURO 85F30662

Las CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE se acondicionan en blisters de Al/Al y Frasco de HDPE.

### - 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

Uso de excipientes especiales /

Excipientes de declaración obligatoria: listarlos.

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. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

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

Todos los materiales 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 - cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

Frasco - Frasco de HDPE 14,28 y 100 cápsulas

Val. Propuesta: 18 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastroresistente que contiene el principio activo, esomeprazol en forma de sal sódica mientras que el producto de referencia Nexium Mups está en forma de magnésico trihidrato. Se realizó un estudio de toxicidad en ratas con la sal sódica, cuyos resultados demostraron estar en línea con los del producto de referencia.

## 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 y según la guía europea *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* EMA/CHMP/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 alimentos).

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 40 mg es extrapolable a la dosis de 20 mg, ya que se trata de cápsulas duras 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) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

RLS/0215/006 (1504011).

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Reliance Life Sciences located at Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre, Plot R-282, TTC Area of MIDC, Rabale, Navi Mumbai, India.

Centro analítico: Analytical facility, Reliance Life Sciences Pvt. Ltd. Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre (DALC) Plot R-282, TTC Area of MIDC, Rabale, Navi Mumbai, 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 cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Esteve, España). Número de lote: 852100. Tamaño del lote: 105.000. Caducidad: 07/2015. Contenido: 100.2%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Nexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Astra Zeneca, España). Número de lote: ZBWU. Caducidad: 02/2016. Contenido: 99.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 40 sujetos completaron el estudio y 47 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Solamente dejó de incluirse un sujeto debido a que abandonó el estudio en el periodo I y no tenía valores de dos periodos al menos (uno con test y otro con 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

1.3 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%.

|                               |
|-------------------------------|
| Programa estadístico: SAS 9.3 |
|-------------------------------|

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

|                  | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$        | 108.67           | 104.47-113.04          |
| $AUC_{0-t}$      | 101.58           | 97.16-106.21           |
| $AUC_{0-\infty}$ | 101.54           | 97.14-106.15           |

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

RLS/0215/006 (1504012)

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Reliance Life Sciences located at Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre, Plot R-282, TTC Area of MIDC, Rabale, Navi Mumbai, India.

Centro analítico: Analytical facility, Reliance Life Sciences Pvt. Ltd. Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre (DALC) Plot R-282, TTC Area of MIDC, Rabale, Navi Mumbai, 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 cuatro periodos, replicado, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Esteve, España). Número de lote: 852100. Tamaño del lote: 105.000. Caducidad: 07/2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Nexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Astra Zeneca, España). Número de lote: ZBWU. Caducidad: 02/2016. Contenido: 99.2%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y 46 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo por tener datos de al menos dos periodos (test y referencia). Dos sujetos se retiraron por motivos personales en el periodo II.

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

1.3 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 |
|------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$        | 87.92            | 82.07-94.19            |
| $AUC_{0-t}$      | 101.53           | 96.49-106.83           |
| $AUC_{0-\infty}$ | 102.34           | 97.2-107.74            |

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 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.

#### 4.5. 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 sódico, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Esomeprazol Pensa 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.