



# Informe Público de Evaluación

## ESOMEPRAZOL COMBIX 20 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

ESOMEPRAZOL COMBIX 20 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG

### Principio Activo

ESOMEPRAZOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

05/06/2024

### 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 Combix 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Esomeprazol Combix 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (esomeprazol, en forma de dihidrato 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 calidad, seguridad y eficacia de esomeprazol, en forma de esomeprazol dihidrato 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 Combix 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes 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 Esomeprazol Combix 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes 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

ESOMEPRAZOL COMBIX 20 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG contiene como principio activo ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO

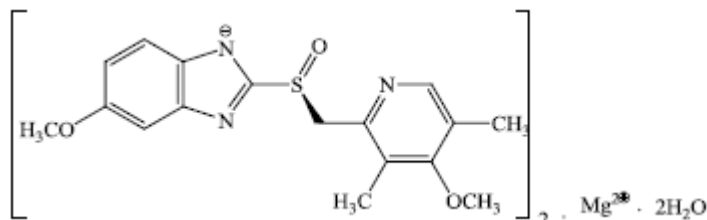
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Esomeprazol magnésico dihidrato

*Nombre químico:* 1H-Benzimidazol,5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5- dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil], sal de magnesio dihidrato

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>MgN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

*Masa molecular:* 749,15

*CAS No:* [217087-10-0]

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

#### - Propiedades generales

ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO es un polvo blanco cristalino ligeramente higroscópico, ligeramente 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 DIHIDRATO 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: Comprimidos de color rosa, ovalados, biconvexos, con bordes biselados, recubiertos con película y lisos en ambas caras.

La composición cualitativa es:

ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO  
AGUA PURIFICADA  
AZUCAR , ESFERAS DE  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO ACIDO METACRILICO Y ACRILATO ETILO  
COPOVIDONA  
CROSPVIDONA TIPO A  
DICLORODIFLUOROMETANO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
GLICEROL 40-55, MONOESTEARATO DE  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
ISOPROPILICO, ALCOHOL  
MACROGOL 8000  
MANITOL (E-421)  
OPADRY 20A54019 ROSA  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
OXIDO DE MAGNESIO LIGERO  
POLISORBATO 80  
POVIDONA K 30  
TALCO

Los COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en blíster con desecante-OPA/Al/PE-PE/Al y blíster de PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel.

### - 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. y los habituales para esta forma farmacéutica.

Se presentan certificados con la declaración de ausencia de riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### - 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 con desecante-OPA/Al/PE-PE/Al y blíster de PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de sílica gel. 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 - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 14 comprimidos gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 14 comprimidos gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 14 comprimidos gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 28 comprimidos gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 28 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 28 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 56 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 56 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - Desecante-OPA/Al/PE-PE/Al - 56 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 14 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 14 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 14 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A  
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 28 comprimidos gastrorresistentes  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: N/A N/A  
Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 28 comprimidos  
gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 28 comprimidos  
gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 56 comprimidos  
gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Protegido de la humedad

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 56 comprimidos  
gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original

Blister - PVC/PVdC-Al en bolsa de triple laminado con desecante de silica gel - 56 comprimidos  
gastroresistentes

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido gastroresistente que contiene el principio activo esomeprazol, en la misma forma de dihidrato 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 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 Corr1), 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 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) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

- BA1486540-01: Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas
- BA1486541-01: Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con alimentos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

###### **BA1486540-01**

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara- 390020, Gujarat, India

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, 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 con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMP382. Tamaño del lote: 145.000. Caducidad: 31/08/2016. Contenido: 99.4%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Inexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca, Francia). Número de lote: ZCLC. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.7%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron retirados del estudio al inicio del periodo II por una violación del protocolo.

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

1-1.5 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
$C_{max}$	101.91	95.88-108.32
$AUC_{0-t}$	95.04	88.91-101.59

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  $T_{max}$ .



#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

**BA1486541-01**

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara- 390020, Gujarat, India

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, 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 con alimentos y 240 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EMP382. Tamaño del lote: 145.000. Caducidad: 08/2016. Contenido: 99.4%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Inexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca, Francia). Número de lote: ZCLC. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.7%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 42 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco sujetos abandonaron el estudio por razones personales antes del inicio del periodo II y otro sujeto fue retirado por una violación del protocolo.

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

##### 4.3.2.6. Periodo de lavado

9 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
$C_{max}$	99.39	90.24-109.48
AUC <sub>0-t</sub>	95.67	87.56-104.54

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 dihidrato 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Esomeprazol Combix 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Esomeprazol Pharma Combix 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.