

Informe Público de Evaluación

ELTROMBOPAG COMBIX 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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⁾

ELTROMBOPAG COMBIX 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

ELTROMBOPAG OLAMINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/03/2026

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

USO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (eltrombopag, en forma de eltrombopag olamina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de eltrombopag, en forma de eltrombopag olamina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película 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 Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento ELTROMBOPAG COMBIX 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 25 mg de ELTROMBOPAG, en forma de ELTROMBOPAG OLAMINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 75 mg. El medicamento se acondiciona en blíster de Aluminio/aluminio.

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

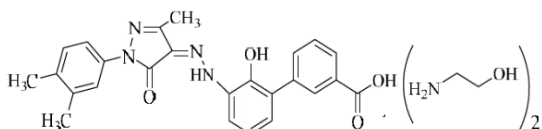
Nomenclatura

INN: ELTROMBOPAG, en forma de ELTROMBOPAG OLAMINA

Número CAS: 496775-62-3

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 564.64 g/mol (442.48 g/mol como ácido libre)

Fórmula molecular: $C_{29}H_{36}N_6O_6$

Propiedades generales

Eltrombopag olamina es un sólido marrón a violeta oscuro, ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en doble bolsa blanca antiestática de HM-HDPE con atmósfera de nitrógeno sellada y dentro de una bolsa de aluminio de alta barrera con triple laminado, sellada térmicamente. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar

al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 25 mg

Aspecto: Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo, morado claro, grabado con “25” por una cara y liso por la otra, de 6,5 mm de diámetro.

Composición cualitativa:

ELTROMBOPAG OLAMINA

CARBOXIMETILALMIDON SÓDICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

POVIDONA K 30

XILITOL (E-967)

OPADRY MORADO 03B500025 (hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (CI=77891, E-171), óxido de hierro negro (E 172, CI=77499), óxido de hierro rojo (E7016))

Envase: blíster de aluminio/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.

Ningún excipiente es de origen animal.

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 blísteres de aluminio/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: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: no requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de eltrombopag son conocidas. Como eltrombopag 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 Eltrombopag Combix 25 mg comprimidos recubiertos con película 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 75 mg en ayunas.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 75 mg es extrapolable a las dosis de 25 mg y 50 mg, ya que se trata de un comprimido recubierto con película 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

C1B03136

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Dream Arcadia, Opp. Mayfair Atrium, Vadsar-Kalali Ring Road Vadodara – 390012 Gujarat, India

Bioanalytical Study Site: Cliantha Research Limited. Cliantha Corporate, 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, replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, cuatro secuencias y cuatro periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Eltrombopag 75 mg comprimidos (Zydus, India). Número de lote: ME30237. Tamaño del lote: 100 000 comprimidos. Caducidad: 30/11/25. Contenido: 101.8%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Revolade (eltrombopag) 75 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis, Letonia). Número de lote: NF1346. Caducidad: 4/2026. Contenido: 101.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 46 años. Fueron tratados 32 sujetos durante el periodo 1, 29 sujetos durante el periodo 2, 32 sujetos durante el periodo III y 32 sujetos durante el periodo IV.

32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los sujetos 6, 18 y 21 discontinuaron solo durante el periodo 2 pero completaron al menos dos periodos del estudio (recibiendo al menos un producto test y una referencia), por lo que fueron incluidos en todos los análisis estadísticos y farmacocinéticos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

15 días.

4.3.1.7. Semivida

21-32 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de eltrombopag 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:

N=32

PARAMETER	(TEST/REFERENCE) RATIO	90% CONFIDENCE INTERVAL	INTRA SUBJECT CV (%) T vs R	ACCEPTANCE RANGE
C_{max}	112.72%	(100.10%;126.93%)	41.318%	74.09% - 134.97%
AUC72	107.63%	(96.69%;119.82%)	37.050%	80.00% - 125.00%

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo.

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación ampliado de 74.09 – 134.97% predefinidos en el protocolo

Por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

Table 3.1 Pharmacokinetic data for Eltrombopag in C1B03136

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference Product
AUC72 (μ g/mL)*(hr)	148.012 ($\pm$ 56.825)	143.310 ($\pm$ 60.918)
C_{max} (μ g/mL)	10.742 ($\pm$ 3.018)	9.694 ($\pm$ 3.126)
T_{max} ¹ (hr)	2.750 (1.500, 5.000)	3.000 (2.000, 5.500)

¹Median (Min, Max)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo eltrombopag, en forma de eltrombopag olamina 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 Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Eltrombopag Combix 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.