

Informe Público de Evaluación

ESOMEPRAZOL COMBIX 40 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

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 COMBIX 40 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

Principio Activo

ESOMEPRAZOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

29/07/2026

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 híbridos Esomeprazol Combix 20 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Esomeprazol Combix 20 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico trihidrato) y distinta forma farmacéutica que los productos de referencia Nexium Mups comprimidos gastrorresistentes, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y 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 Combix 20 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes se solicitan como medicamentos híbridos 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 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 ESOMEPRAZOL COMBIX 40 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES, se presenta como CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE y contiene 40 mg de ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 160 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 CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

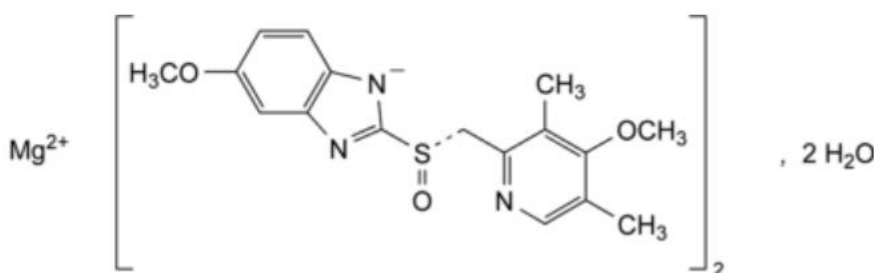
Nomenclatura

INN: ESOMEPRAZOL, en forma de ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO

Número CAS: 217087-10-0

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 749.2 g/mol

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

Propiedades generales

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

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 GASTRORRESISTENTE

Dosis: 40 mg

Aspecto: Cápsulas duras opacas (15, 8 mm, aproximadamente), de color blanco, con la marca “40 mg” impresa con tinta negra.

Composición cualitativa:

ESOMEPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATO

CITRATO DE TRIETILO

COPOLÍMERO DE ÁCIDO METACRÍLICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1), DISPERSIÓN DE, AL 30 %

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

EMULSIÓN DE DIMETICONA AL 35%:

- BENZOATO DE SODIO (E-211)

- DIMETICONA

- POLISORBATO 20

- PROPILENGLICOL

ESFERAS DE AZÚCAR:

- ALMIDÓN DE MAÍZ

- POVIDONA

- SACAROSA

ESTEAROIL MACROGOLGLICERIDOS

GELATINA

HIPROMELOSA 2910

LAURILSULFATO DE SODIO

MANITOL (E-421)

MONOGLICERIDOS DIACETILADOS

PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO (E-218)

PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO (E-216)

POLISORBATO 80

TALCO

TINTA DE IMPRESION NEGRA:

- DISOLUCIÓN CONCENTRADA DE AMONÍACO

- GOMA LACA

- HIDRÓXIDO DE POTASIO

- OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)

- PROPILENGLICOL

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.

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 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: 3 años.

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de esomeprazol son conocidas. Como esomeprazol 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

La aprobación del producto no modificará la cantidad total de esomeprazol liberada en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesario realizar estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido 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 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

Estudio BE/21/197: dosis única de 40 mg en ayunas

Estudio BE/22/033: dosis única de 40 mg con comida

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio BE/21/197: dosis única de 40 mg en ayunas

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Raptim Research Pvt. Ltd. Clinical Pharmacology Unit (A- 226);Screening Facility (PAP-213); T.T.C., Industrial Area, Mahape M.I.D.C., Navi Mumbai - 400 710, India.

Centro analítico: Raptim Research Pvt. Ltd. Bioanalytical Unit (A-242), T.T.C., Industrial Area, Mahape M.I.D.C., Navi Mumbai - 400 710, 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 cápsulas gastrorresistentes (Athena DDS PVT.LTD, India). Número de lote: RD/GMP/21020. Tamaño del lote: 500 000 cápsulas. Caducidad: 04/23. Contenido: 99.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Inexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca Ab Gartuna- Vagen 151 85 Soderialje Suede, compradas en la UE, Francia). Número de lote: ZNHL. Caducidad: 09/2022. Contenido: 99.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 48 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y 47 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

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:

Table 3.3(A) Bioequivalence evaluation of Esomeprazole in BE/21/197(N=47)

Pharmacokinetic parameter (Units)	Geometric Mean Ratio Test/Ref ¹	Confidence Intervals ²	CV% ³
AUC _{0-t} (hr.ng/mL)	106.27	100.68 - 112.17	15.69
AUC _{0-inf} (hr.ng/mL)	106.21	100.54 - 112.20	15.93
C _{max} (ng/mL)	113.25	107.40 - 119.41	15.38

1. Ratio% of geometric least-squares means for log_e-transformed results.

2. Confidence interval on ratio.

3. %Intra-subject coefficient of variation calculated from the mean square term of the ANOVA.

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

Estudio BE/22/033: dosis única de 40 mg con comida

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Raptim Research Pvt. Ltd. Clinical Pharmacology Unit (A- 226); Screening Facility (PAP-213); T.T.C., Industrial Area, Mahape M.I.D.C., Navi Mumbai - 400 710, India.

Centro analítico: Raptim Research Pvt. Ltd. Bioanalytical Unit (A-242), T.T.C., Industrial Area, Mahape M.I.D.C., Navi Mumbai - 400 710, 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 replicado cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, de dosis única **con comida** con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Esomeprazol 40 mg cápsulas gastrorresistentes (Athena DDS PVT.LTD, India). Número de lote: RD/GMP/21020. Tamaño del lote: 500 000 cápsulas. Caducidad: 04/23. Contenido: 99.4%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Inexium 40 mg comprimidos gastrorresistentes (AstraZeneca Ab Gartuna- Vagen 151 85 Soderialje Suede, compradas en la UE, Francia). Número de lote: ZNHL. Caducidad: 09/2022. Contenido: 99.8%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años.

Fueron tratados 72 sujetos en el periodo 1, 69 sujetos en el periodo 2, 70 sujetos en el periodo 3 y 71 sujetos en el periodo 4.

72 sujetos completaron el estudio y 71 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días entre el periodo 1 y 2

10 días entre el periodo 2 y 3

8 días entre el periodo 3 y 4

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:

Table 3.3(B) Bioequivalence evaluation of Esomeprazole in BE/22/033 (N=71)

Pharmacokinetic parameter (Units)	Geometric Mean Ratio Test/Ref ¹	Confidence Intervals ²	CV% ³
AUC _{0-t} (hr.ng/mL)	93.23	85.23-101.99	44.95
AUC _{0-inf} (hr.ng/mL)	92.66	85.01-101.00	38.01
C _{max} (ng /mL)	95.28	86.44-105.02	52.28

1. Ratio% of geometric least-squares means for log_e-transformed results.

2. Confidence interval on ratio.

3. %Intra-subject coefficient of variation calculated from the mean square term of the ANOVA.

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}.

4.4. 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 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 principio activo esomeprazol, en forma de esomeprazol magnésico trihidrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Esomeprazol Combix 20 mg y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.