



# Informe Público de Evaluación

## Micofenolato de Mofetilo Cinfa 500 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

Micofenolato de Mofetilo Cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

MICOFENOLICO ACIDO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/06/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Micofenolato de Mofetilo Cinfa 250 y 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D.1345/2007. Micofenolato de Mofetilo Cinfa 250 y 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ácido micofenólico, en forma de micofenolato de mofetilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Cellcept, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de ácido micofenólico, en forma de micofenolato de mofetilo, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Micofenolato de Mofetilo Cinfa 250 y 500 mg comprimidos recubiertos con película 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 Micofenolato de Mofetilo Cinfa 250 y 500 mg comprimidos recubiertos con película 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

Micofenolato de mofetilo cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo MICOFENOLICO ACIDO, en forma de MICOFENOLATO DE MOFETILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

MICOFENOLICO ACIDO, en forma de MICOFENOLATO DE MOFETILO

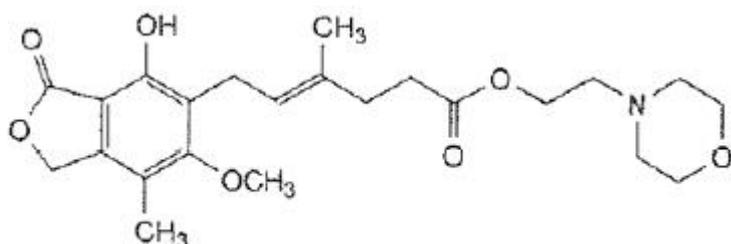
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEPs y la información incluida en el dossier

#### - Nomenclatura

INN: Micofenolato de Mofetilo

Nombre químico: 2-(Morpholin-4-yl)ethyl (4E)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-enoate.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>

Masa molecular: 433.5

CAS No: 128794-94-5

La sustancia activa, MICOFENOLICO ACIDO, en forma de MICOFENOLATO DE MOFETILO, si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

#### - Propiedades generales

MICOFENOLICO ACIDO, en forma de MICOFENOLATO DE MOFETILO es un polvo blanco o casi blanco cristalino, practicamente insoluble en agua, soluble en acetona moderadamente soluble en alcohol anhidro.

#### - Fabricación

Queda avalado por los CEPs correspondientes.

### **- Control de la sustancia activa**

Quedan avaladas por los CEPS correspondientes. También se han incluido las especificaciones del fabricante del producto terminado.

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### **- Envase /cierre**

Queda avalado por los CEPs correspondientes

### **- Estabilidad**

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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 recubierto oblongo y de color violeta

La composición cualitativa es: MICOFENOLATO DE MOFETILO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

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

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP

HPMC 2910/HIPROMELOSA 50CP

LACA DE ALUMINIO

MACROGOL 400

OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)

POVIDONA K 90

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en PVC/PE/PCTFE/AL.

### **- 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**

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.

#### **- 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 PVC/PE/PCTFE/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto .

#### **- Estabilidad**

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/PE/PCTFE/AL - 50 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: -

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, ácido micofenólico, en la misma forma de micofenolato de mofetilo que el medicamento de referencia Cellcept. 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 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 500 mg.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 500 mg es extrapolable a la dosis de 250 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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

70428

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Anapharm 2500, rue Einstein Québec (Québec), Canadá G1P 0A2.

Centro analítico Anapharm Europe S.L. C/ Encuny 22, 2º piso, 08038 Barcelona, España.

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 cuatro tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Micofenolato de Mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos con película (Koçak Farma, Turquía). Número de lote: 4210701. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 11/2009. Contenido: 99.1%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cellcept 500 mg comprimidos recubiertos con película (Roche Pharma AF, Alemania). Número de lote: M1764. Caducidad: 04/2010. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 103 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 55 años. Fueron tratados 103 sujetos, 91 sujetos completaron el estudio y 100 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo puesto que habían terminado al menos dos periodos (uno con el test y otro con la referencia). Tres sujetos fueron excluidos del estudio porque retiraron su consentimiento por motivos personales (uno en el periodo I, otro en el periodo II y un tercero en el periodo III), cuatro sujetos fueron retirados ocasiones por efectos adversos, dos sujetos fueron retirados porque no se pudo colocar el catéter para la extracción de muestras y tres sujetos fueron retirados por no personarse durante el periodo III.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

11-19 horas para el ácido micofenólico (media de 17.9 horas).

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico (como documentación de soporte) 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 del **micofenolato de mofetilo** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	95.72	86.58-105.82
AUC <sub>0-t</sub>	96.91	92.39-101.66

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.

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	98.74	92.25-105.69
AUC <sub>0-t</sub>	99.03	97.46-100.62

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 ácido micofenólico, en forma de micofenolato de mofetilo, 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 eficacia y seguridad del principio activo ácido micofenólico, en forma de micofenolato de mofetilo, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Micofenolato de Mofetilo Cinfa 250 y 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.