



Informe Público de Evaluación

HELVIA DIARIO 2 mg/0,03 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⁾

HELVIA DIARIO 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

DIENOGEST, ETINILESTRADIOL

Titular de la autorización de comercialización

JUSTE, S.A.Q.F.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

26/10/2015

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 del medicamento genérico Helvia Diario 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Helvia Diario 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (dienogest y etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Valette® 2 mg / 0.03 mg comprimidos recubiertos con película.

La seguridad y la eficacia de dienogest y etinilestradiol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Helvia Diario 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película 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 Helvia Diario 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película 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

HELVIA DIARIO 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo DIENOGEST y ETINILESTRADIOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

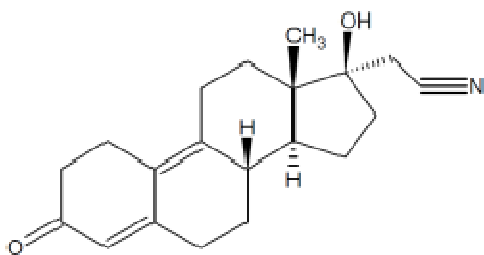
2.1. Sustancia Activa

DIENOGEST

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

- Nomenclatura

INN: Dienogest
Nombre químico: (17 β)-17-Hidroxy-3-oxo-19-norpregna-4,9-diene-21-nitrilo
Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₅NO₂
Masa molecular: 311.42 g/mol
CAS No: 65928-58-7

La sustancia activa, DIENOGEST no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

DIENOGEST es un polvo blanco cristalino blanco o ligeramente amarillento, Prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en diclorometano, poco soluble en alcohol, acetona y acetonitrilo.

- 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

DIENOGEST 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. Sustancia Activa

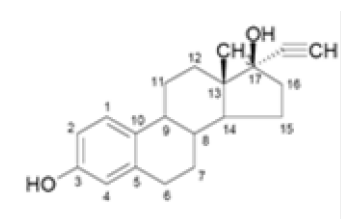
ETINILESTRADIOL

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

- Nomenclatura

INN: Ethinylestradiol
Nombre químico: 19-Nor-17 -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{20}H_{24}O_2$
Masa molecular: 296.4
CAS No: 57-63-6

La sustancia activa, ETINILESTRADIOL, si presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

ETINILESTRADIOL polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo. Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en alcohol, se disuelve en álcalis diluidos, también es fácilmente soluble en dioxano, soluble en cloroformo y en aceite vegetal.

- 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

ETINILESTRADIOL 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

- 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.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película.
El comprimido de principio activo es blanco, cilíndrico y biconvexo con un diámetro aproximado de 6 mm. El comprimido de placebo es rosa, cilíndrico y biconvexo con un diámetro aproximado de 6 mm.

La composición cualitativa es:

DIENOGEST
ETINILESTRADIOL
ALCOHOL POLIVINILICO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHDRATO SECADA POR ASPERSION
LACTOSA MONOHDRATO, MICRONIZADA
MACROGOL 3350
OPADRY BLANCO II
OPADRY ROSA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
POVIDONA K 30
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en PVC-Aluminio.

- 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: No contiene

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto los materiales de recubrimiento que cumplen especificaciones interna.

La lactosa monohidrato es de origen animal y cumplen con la normativa sobre riesgo de transmisión de EEB.

- 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-Aluminio. 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 - PVC-Aluminio - 28 comprimidos (21 comprimidos activos + 7 placebo)

Val. Propuesta: 3 años

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

Blister - PVC-Aluminio - 84 comprimidos (21 comprimidos activos +7 placebo)x3

Val. Propuesta: 3 años

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

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, dienogest y etinilestradiol, en la misma forma que el medicamento de referencia Valette®. 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 2 mg / 0,03 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

G08-10; EudraCT no.: 2009-015856-28

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit (CTU), LEIA Foundation - Centre of Technological Development, Txagorritxu Hospital; C/ José Atxotegui, s/n 01009 Vitoria (Álava).

Centro analítico: Kymos Pharma Services, S.L. C/ Baldiri Reixac, 10-12 E-08028, Barcelona.

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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Helvia Diario 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Cyndea Pharma S.L). Número de lote: 10002. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 15/01/2012. Contenido: Dienogest: 100.7%; Etinilestradiol: 102.5%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Valette® 2 mg / 0.03 mg comprimidos recubiertos (fabricados por Jenepharm GmbH & Co.KG, Alemania). Número de lote: 00821. Caducidad: 01/2013. Contenido: Dienogest: 102.5%; Etinilestradiol: 103.1%.

4.2.1.5 Número de voluntarios

Se incluyeron 40 voluntarias sanas (mujeres en edad fértil), con edades comprendidas entre 18 y 39 años. De ellas, 30 voluntarias fueron tratadas y 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. La voluntaria nº 19, no finalizó el periodo 1 por razones personales (se retiró del estudio por fallecimiento de un familiar).

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

4.2.1.6 Periodo de lavado

28 días.

4.2.1.7 Semivida

Dienogest: 8-11 horas.

Etinilestradiol: 10-20 horas

4.2.1.8 Método analítico

Para la determinación de etinilestradiol y de dienogest 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).

4.2.1.9 Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.10 Análisis estadístico

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%.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos dienogest y etinilestradiol 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.

4.4. 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 de los principios activos dienogest y etinilestradiol, están suficientemente demostradas. El medicamento HELVIA DIARIO 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.