



Informe Público de Evaluación

Carisa 0,1 mg/0,02 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⁾

Carisa 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

ETINILESTRADIOL, LEVONORGESTREL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

19/07/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solidita por procedimiento nacional los medicamentos genéricos Levonorgestrel/Etinilestradiol 0.100 mg/0.02 mg comprimidos recubiertos con película, con el nombre comercial de Carisa. La base legal de esta solicitud es el artículo 7 del RD. 1345/2007 y el artículo 10.1 de la Directiva 2001/83. Levonorgestrel/Etinilestradiol 0.100mg/0.02 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (levonorgestrel/Etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Loette comprimidos recubiertos con película.

La seguridad y la eficacia de levonorgestrel 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. Carisa 0,1 mg/0,02 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 Carisa 0,1 mg/0,02 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

Carisa 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principios activos LEVONORGESTREL y ETINILESTRADIOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa LEVONORGESTREL

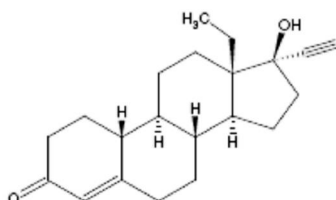
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Levonorgestrel

Nombre químico: 13-ethyl-17-ethynyl-17-hydroxy-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-Dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}O_2$
Masa molecular: 312.45 g/mol
CAS No: 797-63-7

La sustancia activa, LEVONORGESTREL presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

LEVONORGESTREL es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol, poco soluble en cloruro de metileno, acetona y cloroformo, soluble en DMF y DMSO.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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

LEVONORGESTREL 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

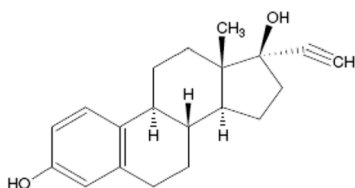
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Ethinyl estradiol

Nombre químico: 17-ethinyl-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17- decahidro-6H-ciclopenta[a] fenantrene-3,17-diol

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₄O₂
Masa molecular: 296.40 g/mol
CAS No: 57-63-6

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

- Propiedades generales

ETINILESTRADIOL es un polvo blanco o ligeramente amarillento, prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol 96 %, éter, acetona y dioxano, soluble en cloroformo y aceites vegetales. Se disuelve en disoluciones alcalinas diluidas.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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 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.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos con película de color rosa, cilíndricos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 6,00 mm, que contienen 0,1 mg de Levonorgestrel y 0,02 mg de Etinilestradiol.

La composición cualitativa es:

ETINILESTRADIOL
LEVONORGESTREL
AGUA PURIFICADA
POLI(ALCOHOLVINÍLICO)
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
ETANOL AL 96 POR CIENTO
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 3350
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
POLACRILIN POTASICO
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de PVC/PVDC-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, en general, de calidad Ph.Eur. o cumplen con la legislación europea, 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 expediente 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

Cada comprimido contiene 66,94 mg de lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son, en general, de calidad Ph. Eur. o cumplen con la legislación europea.

Únicamente el excipiente Lactosa es de origen animal, y se obtiene de leche extraída de animales en las mismas condiciones que la recogida para el consumo humano.

- 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 de PVC/PVDC-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/PVDC-ALUMINIO - 21 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No aplica

Val. Rec.: No aplica

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 63 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No aplica

Val. Rec.: No aplica

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, levonorgestrel y etinilestradiol, en la misma forma que el medicamento de referencia Loette. 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 100_200 mcg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Código del estudio: G08-09. Nº EudraCT: 2009-011333-27.

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit. Tecnalia Research and Innovation. Txagorritxu Hospital. C/ Jose Atxotegui s/n. E-01009 Vitoria. España.

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 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Carisa 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película (Cyndea Pharma S.L). Número de lote: 11001. Tamaño del lote: 250.000. Caducidad: 08/01/2013. Contenido: levonorgestrel: 100.7%; etinilestradiol: 100.6%

4.2.1.4. Formulación de referencia

Loette 0.100 mg/ 0.02 mg (Wyeth Pharma S.A.). Número de lote: E78516. Caducidad: 30/05/2012. Contenido: levonorgestrel: 99%; etinilestradiol: 100.2%

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 30 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio pero finalmente se incluyeron en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

30 días.

4.2.1.7. Semivida

Levonorgestrel: 36±13 horas; Etinilestradiol: 18±4,7 horas

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de levonorgestrel y etinilestradiol 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 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 de levonorgestrel se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.62	95.03-106.54
AUC _{0-t}	94.67	90.76-98.75

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 de etinilestradiol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	91.53	85.16-98.36
AUC_{0-t}	101.32	92.36-111.14

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.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo levonorgestrel 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 del principio activo levonorgestrel y etinilestradiol están suficientemente demostradas. El medicamento Carisa 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.