



Informe Público de Evaluación

Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Durban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos 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⁾

Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Durban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos EFG

Principio Activo

ETINILESTRADIOL, LEVONORGESTREL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS FRANCISCO DURBAN, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

28/11/2016

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 genérico Levonorgestrel/Etinilestradiol Durban y Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Urban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Levonorgestrel/Etinilestradiol Durban y Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Urban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (levonorgestrel y etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Loette 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

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. Levonorgestrel/Etinilestradiol Durban y Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Urban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos 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 Levonorgestrel/Etinilestradiol Durban y Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Urban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos 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

Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Durban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos EFG contiene como principio activo LEVONORGESTREL y ETINILESTRADIOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO.

2.1. Sustancia Activa

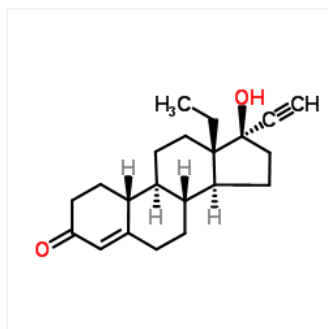
LEVONORGESTREL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Levonorgestrel
Nombre químico: 13 -ethyl-17 -hydroxy-18,19-dinor-17 -pregn-4-en-20-yn-3-one

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}O_2$
Masa molecular: 312.5
CAS No: 797-63-7

La sustancia activa, LEVONORGESTREL, 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

LEVONORGESTREL es un polvo blanco cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en cloruro de metileno y poco soluble en etanol al 96 por ciento.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación, las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis, el perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, y los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios están avalados por el CEP.

- 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.

- 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. Sustancia Activa

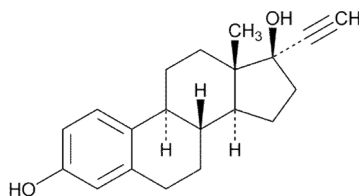
ETINILESTRADIOL

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

- Nomenclatura

INN: Etinilestradiol
Nombre químico: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,17-diol

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₄O₂
Masa molecular: 296.4
CAS No: 57-63-6

La sustancia activa, ETINILESTRADIOL, 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

ETINILESTRADIOL es un polvo cristalino blanco o ligeramente blanco-amarillento, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento. Se disuelve en disoluciones alcalinas diluidas.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación, las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis, el perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad

de la sustancia activa, y los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios están avalados por el CEP.

- 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.

- 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.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos de color blanco, brillantes, inodoros y con la superficie lisa.

La composición cualitativa es:

ETINILESTRADIOL
LEVONORGESTREL
ALMIDON DE MAIZ
CARBONATO DE CALCIO (E 170)
CERA DE MONTANGLICOL
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 6000
POVIDONA K 30
POVIDONA K 90
SACAROSA
TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 Farmacopea Alemana y son 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato y Sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y Farmacopea alemana.

El excipiente Lactosa monohidrato es de origen animal y el proveedor certifica que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

El proveedor del estearato de magnesio certifica su origen vegetal.

- 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 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-Aluminio - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC-Aluminio - 84 (28 x 3)

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto 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.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

EL20T1.01. Eudra CT: 2013-001971-19

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trial Center North, MediGate GmbH at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Alemania.

Centro analítico: ABL B.V. W.A. Scholtenstraat 7 9403 AJ Assen, Holanda.

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

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

Levonorgestrel/Etinilestradiol 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos (Haupt Pharma Münster, Alemania). Número de lote: H1323. Tamaño del lote: 7.400.000. Caducidad: 03/2014. Contenido: Etinilestradiol: 97.7%. Levonorgestrel: 97.9%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Leios 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos (Pfizer Pharma GmbH, Alemania). Número de lote: G57009. Caducidad: 01/2016. Contenido: Etinilestradiol: 97.0%. Levonorgestrel: 98.0%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 26 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó por motivos personales y otro fue eliminado por una violación del protocolo.

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

Levonorgestrel: 36 ± 13 horas; Etinilestradiol: $18 \pm 4,7$ 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}	100.54	94.24-107.25
AUC _{0-t}	98.82	93.49-104.45

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}	96.38	90.91-102.18
AUC _{0-t}	99.08	93.47-105.03

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. Los medicamentos Levonorgestrel/Etinilestradiol Durban y Levonorgestrel/Etinilestradiol Diario Urban 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.