



Informe Público de Evaluación

GYNERING 0,120 MG/0,015 MG CADA 24 HORAS, SISTEMA DE LIBERACION VAGINAL

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⁾

GYNERING 0,120 MG/0,015 MG CADA 24 HORAS, SISTEMA DE LIBERACION VAGINAL

Principio Activo

ETINILESTRADIOL, ETNOGESTREL

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/12/2017

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA VAGINAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Gynering 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Gynering 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (etonogestrel y etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Nuvaring 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de etonogestrel 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. Gynering 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal 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 Gynering 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal 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

GYNERING 0,120 MG/0,015 MG CADA 24 HORAS, SISTEMA DE LIBERACION VAGINAL contiene como principio activo ETONOGESTREL y ETINILESTRADIOL presentándose en la forma farmacéutica de SISTEMA DE LIBERACIÓN VAGINAL.

2.1. Sustancia Activa ETONOGESTREL

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

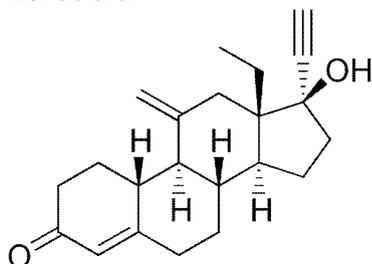
- Nomenclatura

INN: Etonogestrel

Nombre químico:

- (17alpha)-13-Ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one;
- 13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one-17-ol;
- 11-Methylene-17alpha-ethynyl-17beta-hydroxy-18-methyl-DELTA-estren-3-one.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₂H₂₈O₂
Masa molecular: 324,457
CAS No: 54048-10-1

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

- Propiedades generales

ETONOGESTREL es un polvo cristalino blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico con una sola forma polimorfa.

- 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

ETONOGESTREL 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 la 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

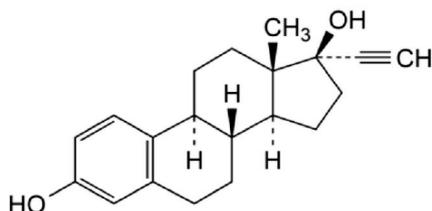
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Etinilestradiol

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

- Propiedades generales

ETINILESTRADIOL es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol (96 %) y soluble en disoluciones alcalinas. Presenta polimorfismo consistente en una mezcla de hemihidrato pseudopolimorfo y un anhidro polimorfo.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta 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, cubierto por el CEP.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.3. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: sistema de liberación vaginal en forma de anillo que contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol en una cantidad media de 0,120 y 0,015 mg respectivamente cada 24 horas, en un período de alrededor de tres semanas.

La composición cualitativa es:

ETINILESTRADIOL
ETONOGESTREL
COPOLIMERO DE ACETATO DE VINILO (28%) - ETILENO
COPOLIMERO DE ACETATO DE VINILO (9%) - ETILENO
ESTEARATO DE MAGNESIO

EL SISTEMA DE LIBERACIÓN VAGINAL se acondiciona individualmente en sobres de aluminio con una capa interna de LDPE y una capa externa de polietilenterftalato (PET). El sobre tiene una cremallera de PE y puede volver a cerrarse.

El producto terminado se envasa individualmente en sobres de aluminio con una capa interna de LDPE y una capa externa de PET. El sobre tiene una cremallera de PE y puede volver a cerrarse.

Únicamente el excipiente Estearato de magnesio es de calidad Ph. Eur. El copolímero de etileno vinil acetato en sus dos versiones, 28 % de vinil acetato y 9 % de vinil acetato tienen una especificación interna. Son los habituales para esta forma farmacéutica.

- 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.

Únicamente el excipiente Estearato de magnesio es de calidad Ph. Eur. El copolímero de etileno vinil acetato en sus dos versiones, 28 % de vinil acetato y 9 % de vinil acetato tienen una especificación interna.

De acuerdo con el perfil de pH y las solubilidades de las sustancias activas, 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

Únicamente el excipiente Estearato de magnesio es de calidad Ph. Eur. El copolímero de etileno vinil acetato en sus dos versiones, 28 % de vinil acetato y 9 % de vinil acetato tienen una especificación interna. 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 lámina de aluminio con una capa interior de polietileno de baja densidad y una capa exterior de polietilenterftalato (PET). 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:

Sobre - lámina de aluminio con una capa interior de polietileno de baja densidad y una capa exterior de polietilenterftalato (PET) - 1 sobre con un anillo vaginal

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Sobre - lámina de aluminio con una capa interior de polietileno de baja densidad y una capa exterior de polietilenterftalato (PET) - 3 sobres con un anillo vaginal

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un sistema de liberación vaginal que contiene el principio activo, etonogestrel y etinilestradiol en la misma forma que el medicamento de referencia Nuvaring. 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 prolongada 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 un estudio de bioequivalencia con la dosis de 0.120 mg/0.015 mg y no es necesario un estudio en dosis múltiple puesto que no existe acumulación.

4.2. Exención

Se solicita una dosis por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

KP-NVR-78 (KEN-P0-975).

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canadá H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canadá H7V 4B3.

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 durante 28 días

4.3.1.3. Formulación del test

Etonogestrel/etinilestradiol 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal (Kern Pharma S.L). Número de lote: G201600678. Tamaño del lote: 16,700 g (8,836 units). Caducidad: 08/2017. Contenido: Etonogestrel: 99.1%, etinilestradiol: 98.9%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Nuvaring 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal (MSD, España). Número de lote: 115881. Caducidad: 5/2018. Contenido: Etonogestrel: 98.5%, etinilestradiol: 98.7%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años (solo mujeres). Fueron tratados 42 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y 41 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales en el día 25 del periodo 1 y solo recibió tratamiento test. Otro sujeto fue retirado por tomar medicación, si bien esto fue en el día 71 del periodo 2 y como había estado expuesta a medicación test y referencia, fue incluido en el análisis farmacocinético y estadístico. Otro sujeto fue retirado debido a la expulsión del anillo vaginal en el día 69 del periodo 2 por lo que también había estado expuesto a medicación test y referencia y finalmente fue incluido en los cálculos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

15 días.

4.3.1.7. Semivida

Etonogestrel: 30 h
Etinilestradiol: 20 h

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de etonogestrel 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).

4.3.1.9. 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 de etonogestrel se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	101.42	95.0-108.28
AUC_{0-336}	99.77	93.47-106.5
$AUC_{336-672}$	101.47	93.30-110.35
AUC_{0-504}	99.92	93.62-106.65
AUC_{0-672}	102.33	95.44-109.71
$AUC_{0-\infty}$	102.47	95.16-110.33

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} .

Los resultados del análisis estadístico de etinilestradiol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max} (0-24 h)	86.27	82.35-90.37
C_{max} after day 1 (24-840 h)	97.83	94.32-101.49
C_{max} (0-840 h)	92.02	88.17-96.05
AUC_{0-336}	96.50	92.97-100.16
$AUC_{336-672}$	97.83	91.59-104.49
AUC_{0-504}	96.74	93.0-100.63
AUC_{0-672}	97.63	93.40-102.05
$AUC_{0-\infty}$	97.50	93.15-101.49

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 etonogestrel 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.

4.5. 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 etonogestrel y etinilestradiol, están suficientemente demostradas. El medicamento Gynering 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.