



Informe Público de Evaluación

ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA CINFAMED 0,02 MG/3 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (24+4) 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⁾

ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA CINFAMED 0,02 MG/3 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (24+4) EFG

Principio Activo

DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

31/08/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico Etinilestradiol/Drospirenona Cinfamed 0,02 mg/ 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Etinilestradiol/Drospirenona Cinfamed 0,02 mg/ 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (drospirenona y etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Yasminelle, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de drospirenona 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. Etinilestradiol/Drospirenona Cinfamed 0,02 mg/ 3 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 Etinilestradiol/Drospirenona Cinfamed 0,02 mg/ 3 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

ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA CINFAMED 0,02 MG/3 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (24+4) EFG contiene como principio activo DROSPIRENONA y ETINILESTRADIOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

DROSPIRENONA

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

- Nomenclatura

INN: Drospirenona

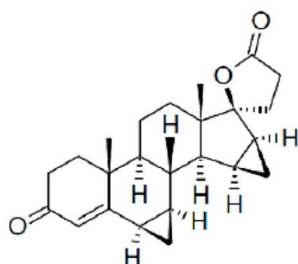
Nombre químico:

- Ph. Eur.: 3-Oxo-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-3 α ,13 α -dicyclopropa-[6,7:15,16]-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactone

- USP: 17-Hydroxy-6 β ,7 β :15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid, -lactone

-USP:(6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-Hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2'(5H)-furan]-3,5'(2H)-dione)

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₄H₃₀O₃

Masa molecular: 366,49

CAS No: [67392-87-4]

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

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

- Propiedades generales

DROSPIRENONA es un polvo blanco o casi blanco, no higroscópico, prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol, escasamente soluble en etanol 96 %.

La Drospirenona micronizada existe en una única forma polimorfa.

No se generan enantiómeros en la síntesis de la Drospirenona.

- 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

DROSPIRENONA se almacena en un material de envase adecuado, cubierto por los CEPs.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado, para uno de los fabricantes, 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.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa del otro fabricante 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 y ASMF, respectivamente.

- Nomenclatura

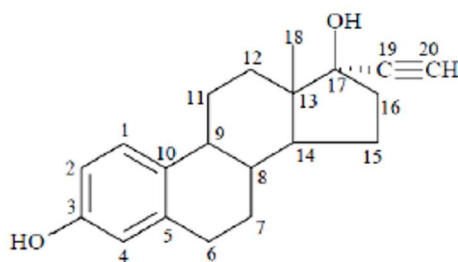
INN: Etinilestradiol

Nombre químico:

- 19-Nor-17 -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17β-diol

- 17α-Ethynylestra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₄O₂

Masa molecular: 296,41

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 última versión del CEP.

- Propiedades generales

ETINILESTRADIOL se presenta como un polvo o cristal blanco o casi blanco, higroscópico, prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en dioxano, dietiléter, acetona, etanol y cloroformo.

Se describen dos formas polimórfas de estradiol con puntos de fusión muy diferentes, por lo que la producción es consistente.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP para uno de los fabricantes.

Para el otro fabricante, 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, cubierto por el CEP de uno de los fabricantes.

Para el otro fabricante, 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, para uno de los fabricantes, 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.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa del otro fabricante 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:

- comprimido activo recubierto con película rosa, cilíndrico y biconvexo, con un diámetro de 6,0 mm aproximadamente, que contiene 3 mg de Drospirenona y 0,02 mg de Etinilestradiol.

- comprimido placebo recubierto con película blanca, cilíndrico y biconvexo, con un diámetro de 6,0 mm aproximadamente.

La composición cualitativa de los comprimidos activos es:

DROSPIRENONA
ETINILESTRADIOL
(POLI)ALCOHOL VINÍLICO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 3350
POLIACRILIN POTASICO
POVIDONA K 30
ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172)
ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172)
TALCO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

La composición cualitativa de los comprimidos placebo es:

(POLI)ALCOHOL VINÍLICO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 3350
POLIACRILIN POTASICO
POVIDONA K 30
TALCO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los comprimidos placebo no contienen Drospirenona ni Etinilestradiol.

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 calidad Ph. Eur. o USP 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 activo contiene 68,18 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido placebo contiene 73,40 mg de lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. o USP o cumplen con la legislación europea
El único excipiente de origen animal es la lactosa, obtenida en las mismas condiciones que la leche para consumo humano. Se incluyen las declaraciones de riesgo de TSE/BSE para todos los excipientes.

- 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 - 28 comprimidos en blíster (1x28 (24+4) comprimidos)

Val. Propuesta: 24 Meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

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

Blister - PVC/PVDC/Aluminio - 84 comprimidos en blíster (3x 28 (24+4) comprimidos)

Val. Propuesta: 24 Meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

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

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, drospirenona y etinilestradiol, en la misma forma que el medicamento de referencia Yasminelle. 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.

Página 6 de 9

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 0,02 mg/3 mg.

4.2. Exención

Sólo se presenta una dosis, por lo que no se solicita exención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

DREE-BESD-04-CYP/11

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Institutia Medico-Sanitara Publica, **Clinical Hospital of The Ministry of Health of The Moldavian Republic**- Chisinau - The Moldavian Republic.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl located in Bucharest - Romania. 52 Sabinelor Srt.,0 50853- Bucharest, Romania.

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 en ayunas, con 200 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Etinilestradiol/Drospirenona 0,02 mg/ 3 mg comprimidos recubiertos con película (Cyndea Pharma S.L). Número de lote: 11002. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 07/2012. Contenido: Drospirenona: 102.3%. Etinilestradiol: 99.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Yasminelle mg 0,02 mg/ 3 mg comprimidos recubiertos con película (Química Farmacéutica Bayer, S.L., España). Número de lote: WED02S. Caducidad: 07/2014. Contenido: Drospirenona: 103.2%. Etinilestradiol: 98.4%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos (mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 34 años. Fueron tratados 30 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

28 días.

4.3.1.7. Semivida

29 h para drospirenona y 16 h para etinilestradiol.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de drospirenona 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 **drospirenona** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	95.833	90.068-101.967
AUC _{0-t}	104.883	101.342-108.548
AUC ₀₋₇₂	104.958	101.707-108.312

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}	100.044	93.333-107.238
AUC ₀₋₇₂	102.391	96.216-108.962

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 de los principios activos drospirenona y etinilestradiol, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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 de los principios activos drospirenona y etinilestradiol, están suficientemente demostradas. El medicamento Etinilestradiol/Drospirenona Cinfamed 0,02 mg/ 3 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.