



# Informe Público de Evaluación

## Serísima 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Serísima Diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

DIENOGEST, ETINILESTRADIOL

### Titular de la autorización de comercialización

EXELTIS HEALTHCARE S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/09/2016

### 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 del medicamento de Serísima Diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos. La base legal de esta solicitud es el artículo 7 del RD. 1345/2007. Serísima Diario 2/0,03 mg comprimidos recubiertos tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (dienogest y etinilestradiol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Valette 2.0 mg/0.03 mg comprimidos recubiertos.

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. Serísima Diario 2 mg/0,03 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 Serísima Diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

Serisima 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

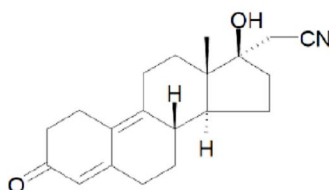
DIENOGEST

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

#### - Nomenclatura

INN: Dienogest  
Nombre químico: 17 -17-hidroxi-3-oxo-19-norpregna-4,9-dien-21-nitrile

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{25}NO_2$   
Masa molecular: 311.4  
CAS No: 65928-58-7

La sustancia activa, DIENOGEST, presenta monografía en Ph.Eur.  
Se aporta compromiso de informar a las autoridades sanitarias y al solicitante de cualquier cambio que afecte a la calidad de la sustancia activa.

#### - Propiedades generales

DIENOGEST es un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, no higroscópico, muy poco soluble en agua, poco soluble en acetona y metanol y fácilmente soluble en DMF.

#### - 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 tener contacto con alimentos.

### - 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 (Fabricante 1)

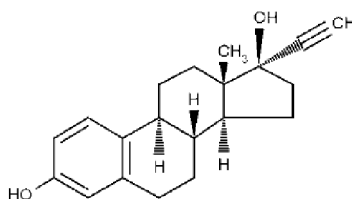
### ETINILESTRADIOL

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-ino-3,17-diol

### Estructura:



*Fórmula molecular:* C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
*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 última versión del CEP.

### - Propiedades generales

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

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por CEP.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. 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.

### 2.3. Sustancia Activa (Fabricante 2)

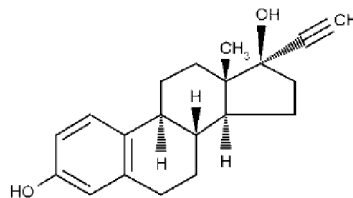
#### ETINILESTRADIOL

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

#### - Nomenclatura

INN: Etinilestradiol  
Nombre químico: 19-nor-17 $\beta$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-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, 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 es un polvo blanco cristalino blanco o ligeramente blanco-amarillento, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre

ETINILESTRADIOL se almacena en un material de envase adecuado. Esta información se encuentra en el CEP.

#### - 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.

#### 2.4. Producto Final

##### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película.

La composición cualitativa es:

##### *Comprimidos activos*

DIENOGEST  
ETINILESTRADIOL  
LACTOSA MONOHIDRATO  
ALMIDON DE MAIZ  
POVIDONA K 30  
*Recubrimiento*  
ESTEARATO DE MAGNESIO DE ORIGEN VEGETAL  
HIPROMELOSA 2910 (3 MPA)  
POLIETILENGLICOL 100 MONOESTEARATO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

##### *Comprimidos placebo*

LACTOSA MONOHIDRATO  
ALMIDÓN DE MAÍZ  
POVIDONA K30  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
*Recubrimiento*  
HIPROMELOSA 2910  
TRIACETINA  
POLISORBATO  
DIOXIDO DE TITANIO  
LACA ALUMINIO AZUL FD&C 2  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Al/PVC/PVDC.

##### - 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 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.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur.

El excipiente lactosa es de origen animal y se certifica la ausencia de riesgo de contaminación 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 Al/PVC/PVDC. 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 - Al/PVC/PVDC - 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 3 AÑOS

Val. Abrir: NA

Val. Rec.: NA

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°. Conservar en el embalaje original para protegerlo 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 2/0.03 mg.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

FLE1-CH-DIEE-0112-CT-B-01-11.

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6.

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc., located at 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

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

Serisima Diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película (Leon Farma S.A., España). Número de lote: LFD0093A. Tamaño del lote: 125.000. Caducidad: 09/2011. Contenido: Dienogest: 99.8%; Etinilestradiol: 96.8%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Valette 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película (Jenepharm, Alemania). Número de lote: 01516. Caducidad: 03/2013. Dienogest: 97.9%; Etinilestradiol: 97.5%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 28 sujetos, 26 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado por violación del protocolo y otro por faltar a repetidas visitas.

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: 8,5-10,8 horas.  
Etinilestradiol: 1h

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de dienogest 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 dienogest se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	102.79	96.47-109.54
AUC <sub>0-t</sub>	99.96	917.01-102.99

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
$C_{max}$	102.11	96.95-107.55
AUC <sub>0-t</sub>	101.14	96.82-105.66

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 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 Serísima 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.