



Informe Público de Evaluación

SILDENAFILO RIC 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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⁾

SILDENAFILO RIC 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

SILDENAFILO

Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/03/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (sildenafil) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Viagra comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de sildenafil, en forma de sildenafil citrato, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Sildenafil Ric 50 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 Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

SILDENAFILO RIC 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

International Non-Proprietary Name: Sildenafil

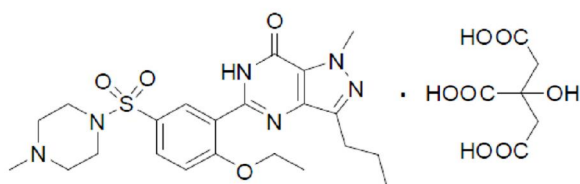
United States Adopted Name: Sildenafil citrate

IUPAC name: 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylphenyl]-1-methyl-3-propyl-4H-pyrazolo[5,4-e]pyrimidin-7-one; 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid, citric salt (1:1)

Synonyms: 1-[4-ethoxy-3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl]-4-methylpiperazine citrate, 5-(2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulphonylphenyl)-1-methyl-3n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo/4,3-d/pyrimidin-7-one citrate

CAS Registry Number: 171599-83-0

Structural formula



Molecular Formula: C₂₈H₃₈N₆O₁₁S
Molecular Weight: 666.70 g mol⁻¹

- Propiedades generales

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO es un polvo blanco ó casi blanco muy soluble en agua, parcialmente soluble en metanol.

Es higroscópico.

Melting range: 186 . 198 °C

pKa 8.7

pH 3.8

Partition coefficient: 0.43

Presenta polimorfismo, sin embargo el fabricante avala que la forma cristalina amorfa es la que se fabrica.

La sustancia activa, SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO, presenta monografía en Ph.Eur.

- 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

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO 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. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película.

Sildenafil Ric 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color azul o azul claro, lisos por ambas caras.

Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color azul o azul claro, lisos por ambas caras.

Sildenafil Ric 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biselados, de color azul o azul claro, lisos por ambas caras.

La composición cualitativa es:

Sildenafil Ric 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 25 mg de sildenafil (como citrato).

Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 50 mg de sildenafil (como citrato).

Sildenafil Ric 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 100 mg de sildenafil (como citrato).

Excipiente con efecto conocido:

Sildenafil Ric 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 2,100 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 2,00 mg de lactosa).

Sildenafil Ric 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 4,200 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 3,99 mg de lactosa).

Sildenafil Ric 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 8,400 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 7,98 mg de lactosa).

Núcleo del comprimido:

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIBASICO DIHIDRATO

HIPROMELOSA

Recubrimiento del comprimido:

- Opadry blue II 33K505000, compuesto por: lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), laca aluminio con carmín de índigo (E132).

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en OPA/AI/PVC/AI, PVC/PVDC-ALUMINIO y 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 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 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. Se incluye compromiso de validar con lotes industriales

- Excipientes

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato

Sildenafil Ric 25 mg: Cada comprimido contiene 2,100 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 2,00 mg de lactosa).

Sildenafil Ric 50 mg: Cada comprimido contiene 4,200 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 3,99 mg de lactosa).

Sildenafil Ric 100 mg :Cada comprimido contiene 8,400 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 7,98 mg de lactosa).

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

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 OPA/AI/PVC/AI, PVC/PVDC-ALUMINIO y 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 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 - OPA/AI/PVC/AI - 4 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 36 MESES

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 8 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC-PVDC-Aluminio - 4 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC-PVDC-Aluminio - 8 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 2 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 2 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - OPA/AI/PVC/AI - 12 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 12 COMPRIMIDOS
Val. Propuesta: 36 MESES
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo sildenafil, en la misma sal, sildenafil nitrato, que el medicamento de referencia Viagra comprimidos recubiertos con película. 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 "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence" CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr* el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 100 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100 mg es extrapolable a las dosis de 25 y 50 mg, ya que se trata de un comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, de un

fármaco con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

Dosis única en ayunas. Dosis 100 mg.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

11-VIN-345

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza-A, Near 1.1. M., Ambawadi, 380 015 Ahmedabad, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Shivalik Plaza-A, Near 1.1. M., Ambawadi, 380 015 Ahmedabad, India.

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 240 ml de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Sildenafil Ric 25 mg comprimidos recubiertos con película (Cadila Healthcare Limited, India). Número de lote: EML584 . Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Caducidad: 03/2012. Contenido: 102.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Viagra 100 mg comprimidos recubiertos (Pfizer Limited., UK). Número de lote: 9164501F. Caducidad: 05/2014. Contenido: 98.4%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

3-5 h.

4.3.1.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C _{max}	105.36	93.72-118.45
AUC _{0-t}	100.55	94.35-107.16

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}

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo sildenafil en forma de sildenafil citrato 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 del principio activo sildenafil en forma de sildenafil citrato, está suficientemente demostrada. El medicamento Sildenafil Ric 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.