



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

# Informe Público de Evaluación

## Sildenafil Billev 25 mg comprimidos recubiertos con película

*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 (1)

Sildenafil Billev 25 mg comprimidos recubiertos con película

### Principio Activo

SILDENAFILO

### Titular de la autorización de comercialización

BILLEV PHARMA APS

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/05/2014

### 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 de los medicamentos genéricos Sildenafil Billev 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sildenafil Billev 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (sildenafil, en forma de sildenafil citrato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Viagra 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de sildenafil, en forma de sildenafil citrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Sildenafil Billev 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película 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 Billev 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Sildenafil Billev 25 mg comprimidos recubiertos con película 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

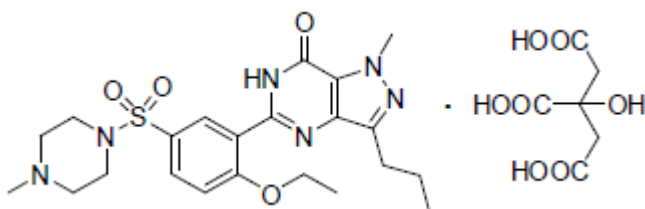
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Sildenafil citrate

*Nombre químico:* 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).

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>S

*Masa molecular:* 666,70 g mol<sup>-1</sup>

*CAS No:* 171599-83-0

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

### **- Propiedades generales**

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO es un polvo blanco o casi blanco, poco soluble en agua.

### **- 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: comprimidos recubiertos con película biconvexos, ovalados, de color blanco a casi blanco y grabados con "25" en una cara.

La composición cualitativa es:

SILDENAFILO CITRATO

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101  
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO  
CROSCARMELOSA SODICA  
HIPROMELOSA  
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
HIPROMELOSA 5CP  
LACTOSA MONOHIDRATO  
TRIACETINA  
AGUA PURIFICADA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de PVC/Al perforado y blíster de 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 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 compromiso de validar con lotes industriales 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**

Uso de excipientes especiales: -

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Lactosa monohidrato es de origen animal, obtenida de leche de animales sanos con las mismas condiciones que la que se utiliza para el consumo humano.

#### **- 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/Al perforado y blíster de 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 -

Val. Propuesta: 4 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/Al perforado -

Val. Propuesta: 4 años

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, sildenafilo, en forma de sildenafilo citrato, en la misma forma que el medicamento de referencia Viagra. 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 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 comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, 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

### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

SLI-P8409

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada 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 en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Sildenafil Billev 100 mg comprimidos recubiertos con película (Krka, d.d., Novo mesto). Número de lote: H8718. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 05/2008. Contenido: 102.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Viagra 100 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer Pharma GmbH). Número de lote: 7050504D. Caducidad: 05/2012. Contenido: 101.1%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 34 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años. Fueron tratados 34 sujetos, 32 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró 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.

#### 4.3.1.6. 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

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
$C_{max}$	98.37	85.84-112.72
AUC <sub>0-t</sub>	99.91	91.33-109.29

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 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 sildenafil, en forma de sildenafil citrato están suficientemente demostradas. Los medicamentos Sildenafil Billev 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.