



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

Informe Público de Evaluación

Sildenafil Stada Genéricos 100 mg comprimidos masticables 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⁾

Sildenafil Stada Genéricos 100 mg comprimidos masticables EFG

Principio Activo

SILDENAFILO

Titular de la autorización de comercialización

STADA GENERICOS, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

12/03/2015

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 Stada Genéricos 25, 50 y 100 mg comprimidos masticables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sildenafil Stada Genéricos 25, 50 y 100 mg comprimidos masticables EFG tienen 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, dado que las distintas formas orales de liberación inmediata se consideran la misma forma farmacéutica.

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 Stada Genéricos 25, 50 y 100 mg comprimidos masticables EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Stada Genéricos 25, 50 y 100 mg comprimidos masticables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Sildenafil STADA Genericos 100 mg comprimidos masticables EFG contiene como principio activo SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO MASTICABLE.

2.1. Sustancia Activa

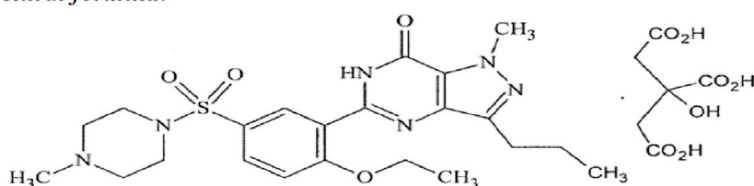
SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

Recommended International Nonproprietary Name (rINN)	: SILDENAFIL CITRATE
Chemical name	: 5-[2-Ethoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate
Other name	: 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazinylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3- <i>n</i> -propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one citrate : 1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine citrate

Chemical Abstract Service (CAS) Registry Number: [171599-83-0]

Structural formula:



Molecular formula: C₂₈H₃₈N₆O₁₁S

Molecular weight: 666.7

La sustancia activa, SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO, presenta monografía en Ph.Eur en la Ph. Eur 01/2013:2270. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO es un polvo blanco cristalino higroscópico, muy soluble en agua y metanol, poco soluble en hexano. *Solubilidad de sildenafil:* pH (1.0% aqueous suspension) About 3.76

Punto de fusión:: 186-191°C

Isomerismo y quiralidad: Estructura de citrato de sildenafil no tiene ni asimetría ni átomo de carbono quiral y se indica que el citrato de Sildenafil no presenta isomería óptica. Polymorphism: Sildenafil Citrate puede presentarse como anhídrido y hemihidrato. El polimorfo se controla por XRD.

Todos los aspectos de fabricación y control de sildenafil están avalados por el Certificado de Idoneidad emitido por EDQM. La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por el EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido masticable

Sildenafil STADA Genéricos 25 mg comprimidos masticables EFG:
Comprimido de color blanco, triangular, biconvexo, grabado con %25+ en una cara.

Sildenafil STADA Genéricos 50 mg comprimidos masticables EFG:

Comprimido de color blanco, triangular, biconvexo, grabado con %50+ en una cara.

Sildenafil STADA Genéricos 100 mg comprimidos masticables EFG:

Comprimido de color blanco, triangular, biconvexo, grabado con %100+ en una cara.

La composición cualitativa es:

SILDENAFILO CITRATO
AGUA PURIFICADA
AROMA DE MENTA
ASPARTAMO
CLORHIDRICO (ACIDO) 1 M
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO
LACTOSA MONOHIDRATO
POLACRILIN POTASICO
POTASIO, HIDROXIDO DE
POVIDONA K 30
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS MASTICABLES se acondicionan en PVC/PCTFE transparente - 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 son de calidad Ph.Eur., excepto polacrilin potassium (USP-NF) and peppermint flavour (FCC)

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

El único excipiente de origen animal es lactosa monohidrato

- 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

Los excipientes son de calidad Ph.Eur., excepto polacrilin potassium (USP-NF) and peppermint flavour (FCC)

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

La composición para el aroma de menta está definida.

El único excipiente de origen animal es lactosa monohidrato

- 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 PVC/PCTFE transparente - 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/PCTFE transparente - Aluminio - 1 comprimido masticable

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PCTFE transparente - Aluminio - 4 comprimidos masticables

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PCTFE transparente - Aluminio - 8 comprimidos masticables

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PCTFE transparente - Aluminio - 2 comprimidos masticables

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PCTFE transparente - Aluminio - 12 comprimidos masticables

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido masticable que contiene el principio activo, sildenafil, en la misma forma (citrato) 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 masticables 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

ARL/10/216

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Reserach Laboratories, A-31, MIDC, T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai - 400 709, India

Centro analítico: Accutest Reserach Laboratories, A-31, MIDC, T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai - 400 709, 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 el comprimido recubierto y sin agua el comprimido masticable.

4.3.1.3. Formulación del test

Sildenafil 100 mg comprimidos masticables (Geneparm SA, Grecia). Número de lote: DSC-01-100(A). Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 10/2010. Contenido: 100.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Viagra 100 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer Ltd., UK). Número de lote: 8339203G. Caducidad: 02/2014. Contenido: 98.4%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 38 años. Fueron tratados 28 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico 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}	92.59	82.70-103.67
AUC _{0-t}	99.64	92.23-107.63

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 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 Stada Genéricos 25, 50 y 100 mg comprimidos masticables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.