



# Informe Público de Evaluación

## Solifenacina Combix 5 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>

Solifenacina Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

SOLIFENACINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/09/2015

### 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 de los medicamentos genéricos Solifenacina Combix 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Solifenacina Combix 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (solifenacina, en forma de solifenacina succinato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Vesicare 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película, que fueron autorizados por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de solifenacina, en forma de solifenacina succinato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Solifenacina Combix 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película 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 Solifenacina Combix 10 y 5 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

Solifenacina Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contienen como principio activo SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO

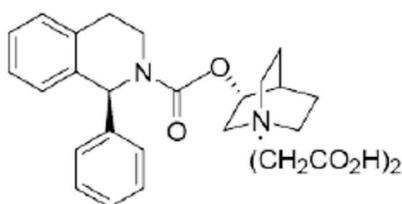
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

*INN:* Solifenacin Succinate

*Nombre químico:* 1(S)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylic acid 3(R)-quinuclidinyl ester succinate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:*  $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$

*Masa molecular:* 480.55

*CAS No:* 242478-38-2

La sustancia activa, SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO es un polvo blanco amarillento fácilmente soluble en agua, ácido acético glacial, DMSO y metanol.

#### - 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

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO 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 tener contacto con alimentos.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las 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, de color amarillo claro, redondos, biconvexos, grabados con 90+ en una de las caras y lisos en la otra.

La composición cualitativa es:

SOLIFENACINA SUCCINATO  
ALMIDON DE MAIZ  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
LACTOSA MONOHIDRATO (PHARMATOSE 200M)  
MACROGOL 8000  
TALCO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en 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.

### - Excipientes

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. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

### - 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/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 - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, solifenacina, en la misma forma de succinato que el medicamento de referencia Vesicare. 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 <sup>6</sup>Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia, uno con las dosis de 5 mg y otro con la de 10 mg porque los comprimidos no tienen composición cuantitativa proporcional en excipientes.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486125-01

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited, 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, Gujarat, 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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Solifenacina 5 mg comprimidos recubiertos con película (Cadila, India). Número de lote: MP4290. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 09/2015. Contenido: 102.5%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Vesicare 5 mg comprimidos recubiertos con película (Astellas, España). Número de lote: 12J11/02. Caducidad: 10/2015. Contenido: 98.30%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y 26 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos

sujetos abandonaron el estudio por motivos personales antes de la administración de la medicación en el periodo II y otro fue retirado por una violación del protocolo. El sujeto #22 no fue analizado dado que tomó dos veces 240 mL de agua.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

29 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

45-68 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.61	94.67-104.8
$AUC_{0-72t}$	98.56	93.48-103.92

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 re

#### 4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1386468-01

#### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited, 1st floor, Silver Arcade, Near Ashwamegh III, Samrajya, Mujmahuda Road, Akota, Vadodara-390020, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited, Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad - 380 054, Gujarat, 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.

#### 4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.2.2.3. Formulación del test

Solifenacina 10 mg comprimidos recubiertos con película (Cadila, India). Número de lote: MP4292. Tamaño del lote: 700.000. Caducidad: 09/2015. Contenido: 101.4%.

#### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Vesicare 10 mg comprimidos recubiertos con película (Astellas, España). Número de lote: 12I29/18. Caducidad: 09/2015. Contenido: 99.30%.

#### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado en el periodo I por presentar fiebre como efecto adverso.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.2.6. Periodo de lavado

28 días.

#### 4.2.2.7. Semivida

45-68 h.

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de solifenacina 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).

#### 4.2.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.2.10. 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
$C_{max}$	97.53	89.75-105.99
AUC <sub>0-72t</sub>	98.92	92.22-106.12

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 del principio activo solifenacina, en forma de solifenacina succinato, 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 del principio activo solifenacina, en forma de solifenacina succinato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Solifenacina Combix 10 y 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.