



Informe Público de Evaluación

TADALAFILO SWANPOND INVESTMENTS 20 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⁾

TADALAFILO SWANPOND INVESTMENTS 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

TADALAFILO

Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/03/2016

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 descentralizado la autorización y registro de los medicamentos genéricos Tadalafil Swanpond Investments 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tadalafil Swanpond Investments 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (tadalafil) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Cialis, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de tadalafil se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Tadalafil Swanpond Investments 5, 10 y 20 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 Tadalafil Swanpond Investments 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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

TADALAFILO SWANPOND INVESTMENTS 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo TADALAFILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

TADALAFILO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: *Tadalafil*

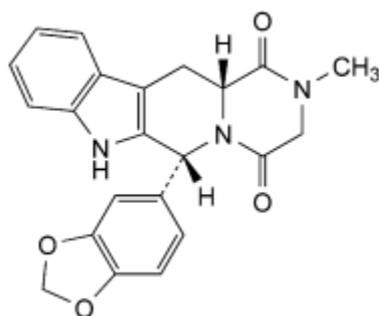
Nombre químico: (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino[1,2:1,6]-pirido [3,4-b]indole-1,4-dione.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{19}N_3O_4$

Masa molecular: 389.4

CAS No: [171596-29-5]

Estructura:



La sustancia activa, TADALAFILO, si presenta monografía en Ph.Eur.

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

TADALAFILO es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en dimetilsulfóxido, parcialmente soluble en diclorometano, presenta polimorfismo.

- 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

TADALAFILO 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

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

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.

Comprimidos amarillo pálido, con forma ovalada y grabados con 20+ en una cara y lisos por la otra cara.

La composición cualitativa es:

TADALAFILO
ALMIDON PREGELATINIZADO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO DE SODIO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172, CI=77491)
TALCO
TRIACETINA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster PVC/Aclar/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 , excepto óxido de hierro rojo: E-172 (NF) y óxido de hierro amarill: E-172 (NF) 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur . excepto óxido de hierro rojo (E-172) y óxido de hierro amarillo(E-172)

El único excipiente de origen animal es lactosa monohidrato

Ninguno de los excipientes utilizados en la formulación presenta 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 blíster PVC/Aclar/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/Aclar/Aluminio - 4 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 36 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 8 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 36 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCE

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 12 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 36 MESES

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, tadalafilo, en la misma forma (base) que el medicamento de referencia Cialis. 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 tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 2.5 mg y 20 mg por no ser cuantitativamente proporcionales, empleando un método de *bracketing*. Son tres estudios porque uno de ellos es con comida al tratarse de una formulación micronizada.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con las dosis de 2.5 y 20 mg es extrapolable a las dosis de 5 y 10 mg, ya que aunque se trata de comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa, la composición cuantitativa no es proporcional, y se utiliza un método de *bracketing* donde se estudian los extremos. Las formulaciones están 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

3054/13: Estudio de dosis única en ayunas con la dosis de 20 mg

3057/13: Estudio en dosis única en ayunas con la dosis de 2.5 mg

3735/15: Estudio de dosis única con comida con la dosis de 20 mg

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

3054/13

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 02, MM Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore - 560 064, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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 tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Watson Pharma Pvt. Ltd., India). Número de lote: 1113900028. Tamaño del lote: 180.000. Caducidad: 01/2015. Contenido: 98.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

1. Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Elli Lilly, España). Número de lote: A931299. Caducidad: 08/2014. Contenido: 99.3%.

2. Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Elli Lilly, Australia). Número de lote: C162369. Caducidad: 01/2016. Contenido: 98.4%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 60 sujetos, 46 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

14 días.

4.3.1.7. Semivida

17.5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafilo 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 respecto a la referencia europea solamente:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	89.26	84.49-94.29
AUC ₀₋₇₂	98.53	93.61-103.71

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

3057/13

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 02, MM Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore - 560 064, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Tadalafilo 2.5 mg comprimidos recubiertos con película (Watson Pharma Pvt. Ltd., India). Número de lote: 1113900019. Tamaño del lote: 280.000. Caducidad: 12/2014. Contenido: 99.5%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Cialis 2.5 mg comprimidos recubiertos con película (Eli Lilly, UK). Número de lote: C130783. Caducidad: 01/2015.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 41 sujetos porque un sujeto se eliminó antes de la dosificación por un efecto adverso, 37 sujetos completaron el estudio y se

emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cuatro sujetos fueron eliminados debido a efectos adversos en el periodo II. Se emplearon 35 sujetos para el cálculo de AUC y 37 para el cálculo de C_{max}

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.2.7. Semivida

17.5 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafilo 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. 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}	101.09	95.94-106.51
AUC ₀₋₇₂	101.09	96.37-107.71

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} .

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

3735/15

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 02, MM Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore - 560 064, India

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

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

4.3.3.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Watson Pharma Pvt. Ltd., India). Número de lote: 1113900028. Tamaño del lote: 180.000. Caducidad: 01/2016. Contenido: 99.6%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Eli Lilly, UK). Número de lote: C146434. Caducidad: 01/2016. Contenido: 98.3%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 70 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 70 sujetos, 64 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por Aes en el periodo I, dos por dar positivo en drogas de abuso en el inicio del periodo II y tres no se personaron en el periodo II.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

19 días.

4.3.3.7. Semivida

17.5 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafilo 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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}	104.88	101.13-108.77
AUC ₀₋₇₂	101.86	98.81-105.01

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 tadalafilo están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 tadalafilo están suficientemente demostradas. Los medicamentos Tadalafilo Swanpond Investments 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia y por tanto se recomienda su autorización.