



# Informe Público de Evaluación

## Solifenacina Gadur 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 Gadur 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

SOLIFENACINA

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

22/01/2016

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## 1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Solifenacina Gadur 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Solifenacina Gadur 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (solifenacina, en forma de solifenacina succinato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Vesicare 5 y 10 mg comprimidos recubiertos.

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 Gadur 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Gadur 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 Gadur 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

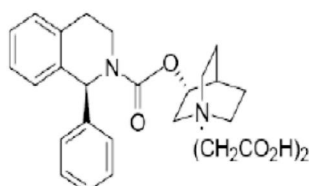
SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

*NN:* Solifenacin Succinate *Nombre químico:* 1(S)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylic acid 3(R)-quinuclidinyl ester succinate  
*CAS Registry number* 242478-38-2

Estructura:



Molecular formula      C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> . C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular weight      480.55

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

Se incluye una declaración de la QP asegurando el cumplimiento de GMPs en la fabricación de la sustancia activa.

#### - Propiedades generales

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO es un polvo blanco ó ligeramente amarillento. Succinato de solifenacina es libremente soluble a temperatura ambiente en agua, ácido acético glacial, DMSO y metanol. Punto de fusión de succinato de solifenacina ~ 147°C Succinato de solifenacina es no higroscópico.

#### - 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

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 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.

### 1.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es:

Solifenacina Gadur 5 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película de color amarillo a amarillo claro, redondo, marcado con %S5+ en una de las caras y plano en la otra cara del comprimido.

Solifenacina Gadur 10 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película de color rosa a rosa claro, redondo, marcado con %S10+ en una de las caras y plano en la otra cara del comprimido.

La composición cualitativa es:

Solifenacina Gadur 5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina.

Solifenacina Gadur 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 10 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 7,5 mg de solifenacina.

Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa anhidra (78 mg)

SOLIFENACINA SUCCINATO  
ALCOHOL POLIVINÍLICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSPÓVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA ANHIDRA  
MACROGOL 3350  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
POVIDONA K 30 SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en HDPE con tapón de PP y desecante, HDPE tapón rosca(PP) y algodón absorbente y secant, OPA/AI/PVC/AI y PVC/ACLAR/PVdC/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 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

Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa anhidra (78 mg) Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur Excipientes es de origen animal lactosa se incluye certificado de cumplimiento de TSE

#### - 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 HDPE con tapón de PP y desecante, HDPE tapón rosca(PP) y algodón absorbente y secant, OPA/Al/PVC/Al y PVC/ACLAR/PVdC/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/ACLAR/PVdC/PVC-aluminio - 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No aplicable

Val. Rec.: No aplicable

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

-Blister - OPA/Al/PVC/Al - 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No aplicable

Val. Rec.: No aplicable

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

-Frasco - HDPE con tapón de PP y desecante - 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: No aplicable

Val. Rec.: No aplicable

Cond. Conservación: Mantener el envase perfectamente cerrado

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

-Frasco - HDPE tapón rosca(PP) y algodón absorbente y secant - 30 comprimidos recubiertos con película  
Val. Propuesta: 2 años  
Val. Abrir: No aplicable  
Val. Rec.: No aplicable  
Cond. Conservación: Mantener el envase perfectamente cerrado  
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 forma de solifenacina succinato, en la misma forma que el medicamento de referencia Vesicare comprimidos recubiertos. 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 10 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a la dosis de 5 mg, ya que se trata de comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y cuantitativa en excipientes, 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-P1-462

##### 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, seis secuencias y 3 periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua. Se utilizan dos productos de referencia, pero al ser el producto de referencia 2 de Canadá y no pertenecer a la UE, no se tiene en cuenta en la evaluación de este procedimiento.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Solifenacina 10 mg comprimidos recubiertos con película (Teva, Israel). Número de lote: K-45852. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 04/2013. Contenido: 99.5%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Vesicare 10 mg comprimidos recubiertos con película (Astellas Pharma, Holanda). Número de lote: 10K18/02. Caducidad: 11/2013. Contenido: 101%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 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 del estudio antes de la dosificación del periodo 2 por efectos adversos

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

18 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

45-68 h.

#### 4.3.1.8. 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).

#### 4.3.1.9. 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
$C_{max}$	96.72	93.21-100.36
AUC <sub>0-72</sub>	95.05	91.40-98.84

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 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.

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