



Informe Público de Evaluación

Solifenacina Vir 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Solifenacina Vir 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

SOLIFENACINA

Titular de la autorización de comercialización

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

22/02/2016

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 nuevos medicamentos genéricos Solifenacina Vir 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Solifenacina Vir 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 Vir 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 Vir 5 y 10 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

Solifenacina VIR 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 Se solicitan dos fabricantes de sustancia activa, en ambos casos la calidad de la misma está avalada por ASMF

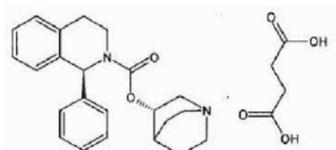
La QP del solicitante incluye Declaración de Cumplimiento de GMP's por parte de ambos fabricantes, basadas en las auditorias realizadas en todos los lugares de fabricación propuestos.

Fabricante 1/

- Nomenclatura

I.N.N.: Solifenacin succinate Nombre químico(1S)-(3R)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-yl 3, 4- dihydro-1-phenyl-2 (1H)-isoquinoline carboxylate Succinate. 1-Azabicyclo[2.2.2] octan-8-yl (1S)-1-phenyl-3, 4-dihydro-1 H-iso quinoline-2 . carboxylate butanedioic acid.

Formula estructural:



Molecular formula: C₂₃H₂₆N₂O₂ . C₄H₆O₄

Molecular peso: 480.55

La sustancia activa, SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO, presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO es un polvo cristalino blanco o casi blanco
Solubilidad: soluble en metanol, cloroformo y agua Totalmente soluble en sulfóxido de dimetilo, ácido acético, dimetil formamida soluble en etanol. Muy soluble en pH 1,2 tampón, totalmente soluble en pH 4,5 tampón y escasamente soluble en pH 6,8 tampón

Polimorfismo: el fabricante 1/ está produciendo constantemente polimorfo cristalino puro que coincide con el polimorfo innovador. El polimorfo ha sido bien caracterizado y estudiado.

- 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

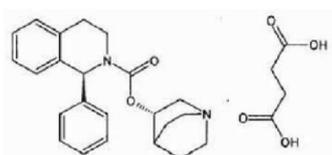
Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

Fabricante 2/

- Nomenclatura

I.N.N.: Solifenacin succinate Nombre químico(1S)-(3R)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-yl 3, 4- dihydro-1-phenyl-2 (1H)-isoquinoline carboxylate Succinate. 1-Azabicyclo[2.2.2] octan-8-yl (1S)-1-phenyl-3, 4-dihydro-1 H-iso quinoline-2 . carboxylate butanedioic acid.

Formula estructural:



Molecular formula: C₂₃H₂₆N₂O₂ . C₄H₆O₄
Molecular peso: 480.55

La sustancia activa, SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO, presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

SOLIFENACINA, en forma de SOLIFENACINA SUCCINATO es un polvo cristalino blanco o casi blanco
Solubilidad: soluble en metanol, cloroformo y agua Totalmente soluble en sulfóxido de dimetilo, ácido acético, dimetil formamida soluble en etanol. Muy soluble en pH 1,2 tampón, totalmente soluble en pH 4,5 tampón y escasamente soluble en pH 6,8 tampón

Polimorfismo: El fabricante 2/ está sintetizando la forma cristalina del succinato de solifenacin. Isomería: La solifenacin tiene 2 centros quirales y cuatro estereoisómeros son existentes (SS, RR, RS y SR) de los cuales el isómero activo es el SR (sal succinato).

- 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.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Solifenacina VIR 5 mg comprimidos recubiertos con película : Cada comprimido contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 54.25 mg de lactosa monohidrato.

Solifenacina VIR10 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: Cada comprimido contiene 108.5 mg de lactosa monohidrato.

La composición cualitativa es:

SOLIFENACINA SUCCINATO
ALMIDON DE MAIZ
ALMIDON PREGELATINIZADO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 8000
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
TALCO

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Al/Al y PVC/PE/PVDC/AL.

- 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. 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 monohidrato Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur Las especificaciones se consideran aceptables, ya que todos excipiente individuales (incluyendo los componentes del material de revestimiento) cumple con la Farmacopea Europea Ninguno de los excipientes usados es de origen animal o humano a excepción de la lactosa. La lactosa, monohidrato se utiliza en esta formulación se prepara a partir de leche recogida para el consumohumano. Estearato de magnesio es de origen vegetal y mineral.

- 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 Al/Al y PVC/PE/PVDC/AL. 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/PE/PVDC/AL - 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al - 30 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 3 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, 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 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/13/255

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-I). A-31, M.I.D.C., T.T.C. Industrial Area, Khairane Navi Mumbai. 400709, Maharashtra India.

Centro analítico: Accutest Research Lab (I) Pvt. Ltd. (Unit-I). A-31, M.I.D.C., T.T.C. Industrial Area, Khairane Navi Mumbai. 400709, Maharashtra 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.

4.3.1.3. Formulación del test

Solifenacina 10 mg comprimidos recubiertos con película (Geneparm, Grecia). Número de lote: DSS-01-10. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 11/2013 Contenido: 100.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Vesicare 10 mg comprimidos recubiertos con película (Astellas, Países Bajos). Número de lote: 12J13/02. Caducidad: 10/2015. Contenido: 98.9%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 37 años. Fueron tratados 24 sujetos, 22 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos no se personaron al inicio del periodo II.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

20 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}	108.25	102.14-114.73
AUC_{0-72}	107.7	101.67-114.10

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 Vir 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.