



Informe Público de Evaluación

Tadalafilo Cinfa 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⁾

Tadalafilo Cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

TADALAFILO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/02/2017

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 Tadalafilo Cinfa 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tadalafilo Cinfa 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (tadalafilo) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Cialis 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de tadalafilo se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Tadalafilo Cinfa 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 Tadalafilo Cinfa 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 Cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película 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.

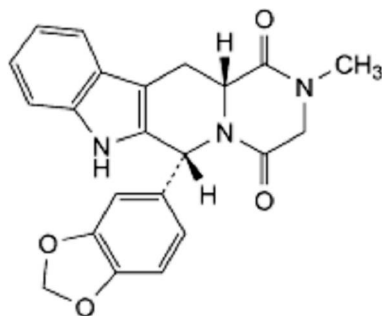
- Nomenclatura

INN: Tadalafil

Nombre químico:

- (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1q2q1,6]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.
- (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-[3,4-(methylenedioxy) phenyl]pyrazino[1q2q1,6] pyrido [3,4-b]indole-1,4-dione
- (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1q2q1,6]-pyrido [3,4-b]indole-1,4-dione

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{22}N_{19}N_3O_4$
Masa molecular: 389,4
CAS No: [171596-29-5]

La sustancia activa, TADALAFILO 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.

- Propiedades generales

TADALAFILO es un polvo blanco o casi blanco, no higroscópico, prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilsulfóxido y ligeramente soluble en cloruro de metileno.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

- 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, cubierto por el CEP.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se encuentran cubiertos por el CEP.

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película de color amarillo claro, cilíndrico, biconvexo, con código TD5 en una cara y ranurado en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

TADALAFILO
AGUA PURIFICADA
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSCARMELOSA SODICA
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO DE SODIO
OPADRY BLANCO Y-1-7000
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de Al/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.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. o cumplen la legislación europea, y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH, 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 expediente 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

Cada comprimido de 5 mg contiene 70.8 mg de lactosa (como monohidrato).

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. o cumplen con la legislación europea.

Únicamente la lactosa es de origen animal. Se adjuntan las declaraciones BSE/TSE para todos los excipientes, por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- 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. 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 - Al/Al - 28 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 tadalafilo en la misma forma 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**), podría ser suficiente con un estudio de bioequivalencia. Sin embargo, se ha demostrado que la comida tiene distinto efecto en distintas formulaciones de tadalafilo con distinta tecnología de fabricación. Por tanto, según la guía específica de este producto, también es necesario realizar un estudio con comida salvo que se demuestre que el producto solicitado tiene la misma tecnología de fabricación y excipientes semejantes a los del producto de referencia.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a las dosis de 5 y 10 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos 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

CFA-0827 (2015-3849).

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7

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

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Cinfa, España). Número de lote: 1002. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2016. Contenido: 99.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Eli Lilly, España). Número de lote: C178487. Caducidad: 02/2016. Contenido: 101.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 31 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 no graves y no relacionados con la medicación.

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:

| | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|---------------------|------------------|------------------------|
| C_{max} | 98.48 | 93.03-104.24 |
| AUC ₀₋₇₂ | 97.31 | 92.84-101.99 |

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

CFA-0827-2. (2015-3850).

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

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 con comida altamente grasa y calórica y 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Cinfa, España). Número de lote: 1002. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 04/2016. Contenido: 99.5%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Eli Lilly, España). Número de lote: C178487. Caducidad: 02/2016. Contenido: 101.8%.
%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado antes de la dosificación del periodo 2 por efectos adversos no graves y no relacionados con la medicación.

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} | 97.85 | 92.81-103.17 |
| AUC ₀₋₇₂ | 95.17 | 89.87-100.78 |

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 Cinfa 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.