



# Informe Público de Evaluación

## Tadalafilo Kern Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película

*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>

Tadalafilo Kern Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película

### Principio Activo

TADALAFILO

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

23/05/2017

### 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 Tadalafilo Kern Pharma 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tadalafilo Kern Pharma 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 Kern Pharma 5, 10 y 20 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 Tadalafilo Kern Pharma 5, 10 y 20 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

Tadalafilo Kern Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película contiene como principio activo TADALAFILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

TADALAFILO

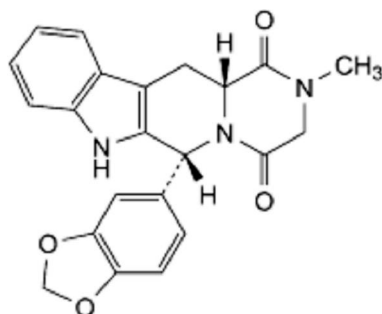
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Tadalafilo

Nombre químico: (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino[1q2q1,6]-pirido [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 última versión del CEP.

#### - Propiedades generales

TADALAFILO es un polvo blanco o casi blanco, 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.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, ranurados en una de las caras y marcados con un 20+ en la otra.

La ranura no sirve para fraccionar el comprimido.

La composición cualitativa es:

TADALAFILO  
AGUA PURIFICADA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
HIPROMELOSA 2910  
LACTOSA MONOHIDRATO  
LAURILSULFATO DE SODIO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
OXIDO DE TITANIO  
TRIACETINA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de Aclar-PVC/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 con 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 recubierto contiene 250,79 mg de lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Únicamente el excipiente lactosa monohidrato es de origen animal. Se certifica la ausencia de 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 blíster de Aclar-PVC/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 - Aclar-PVC/AL - 2, 4, 8, 10 y 12

Val. Propuesta: 3 Años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No requiere condiciones especiales de conservación

### 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 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 20 mg en ayunas. Sin embargo, se ha demostrado que la comida tiene distinto efecto en distintas formulaciones de tadalafilo con distinta tecnología de fabricación ([Tadalafil product-specific bioequivalence guidance CHMP/PKWP/EMA/423735/2013+](#)). Por tanto, también se ha realizado un estudio con comida debido a que el producto solicitado no tiene la misma tecnología de

fabricación que el producto de referencia y existe una diferencia en excipientes considerados críticos. De hecho finalmente se han realizado dos estudios en ayunas puesto que uno de ellos no demostró bioequivalencia.

#### 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

KP-TDF-59. EUDRA-CT: 2013-001079-20

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León No. 62 28006 Madrid, España

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuni 22, 08038 Barcelona, España.

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 dos etapas y dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Tadalafil 20 mg comprimidos recubiertos con película (Kern Pharma, España). Número de lote: SP099925. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2015. Contenido: 101.8%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Elli Lilly, España). Número de lote: C246433. Caducidad: 06/2016. Contenido: 99.4%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 12 sujetos en la primera etapa y 18 en la segunda. 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En la primera etapa se gastó muy poco alfa, utilizando un IC 99.8% y en la segunda etapa se utilizó un IC al 90.2 %.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 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 90.2% (IC 90.2%) 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 (%)	IC90.2% del cociente T/R
$C_{max}$	85.89	79.37-92.95
AUC <sub>0-t</sub>	93.51	87.89-99.50

Los intervalos de confianza al 90.2% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo, pero no es el caso para  $C_{max}$  y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

KP-TDF-67. EUDRA-CT: 2014-001073-13

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León No. 62 28006 Madrid, España

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuni 22, 08038 Barcelona, España.

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, en dos etapas, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Kern Pharma Pharma, España). Número de lote: SP099925. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2015. Contenido: 101.8%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Elli Lilly, España). Número de lote: C246433. Caducidad: 06/2016. Contenido: 99.4%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 18 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 18 sujetos, 18 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.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 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
$C_{max}$	97.19	88.84-106.32
$AUC_{0-t}$	97.47	91.77-103.53

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

KEN-P6-515. KP-TDF-87

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma, 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithme Pharma 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.

##### 4.3.3.2. Diseño del estudio

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

##### 4.3.3.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película (Kern Pharma, España). Número de lote: G201701101. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2020. Contenido: 100.4%.

##### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Elli Lilly, España). Número de lote: C623993. Caducidad: 01/2019. Contenido: 99.4%.

##### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon 35 en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo debido a que un sujeto presentó concentraciones pre-dosis superiores al 5% de  $C_{max}$  de ese sujeto. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.3.6. Periodo de lavado

7 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
$C_{max}$	98.03	91.91-104.56
AUC <sub>0-72</sub>	102.51	98.44-106.74

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 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 tadalafilo están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los medicamentos Tadalafilo Kern Pharma 5, 10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia y por lo tanto se recomienda su autorización.