



# Informe Público de Evaluación

## SILDENAFILO KERN PHARMA 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

SILDENAFILO KERN PHARMA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

SILDENAFILO

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

15/02/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento descentralizado la autorización y registro del medicamento genérico Sildenafil Kern 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sildenafil Kern 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (sildenafil) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Revatio 20 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de sildenafil, en forma de sildenafil citrato se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Sildenafil Kern 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 Sildenafil Kern 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

SILDENAFILO KERN PHARMA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

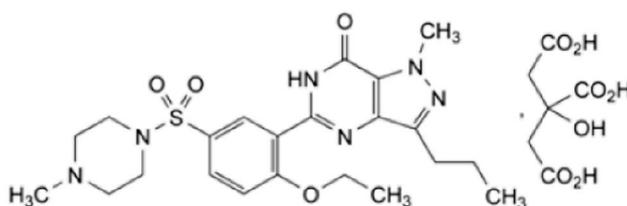
### 2.1. Sustancia Activa

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Sildenafil citrate  
*Nombre químico:* 5-[2-Ethoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>S  
*Masa molecular:* 667 g/mol  
*CAS No:* [171599-83-0]

La sustancia activa, SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO sí 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

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO es un polvo blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico, poco soluble en agua y en metanol, prácticamente insoluble en hexano.

#### - Fabricación

El proceso de fabricación ha sido evaluado por el EDQM.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa, métodos analíticos/validación y certificados de lotes han sido evaluados por el EDQM.

#### - Envase /cierre

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO se almacena en un material de envase adecuado. Las especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad han sido evaluados por el EDQM.

#### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las 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: comprimidos redondos, blancos, biconvexos, recubiertos con película.

La composición cualitativa es:

SILDENAFILO CITRATO

CELULOSA EN POLVO  
CROSCARMELOSA SODICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO  
HIPROMELOSA  
VIVACOAT PC-1T-042  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TRIACETINA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de ALU/PVC/PE/PVDC.

#### - 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

Uso de excipientes especiales: ninguno.

Excipientes de declaración obligatoria: ninguno.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

Ninguno de los excipientes es de origen animal 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 blíster de ALU/PVC/PE/PVDC. 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 - ALU/PVC/PE/PVDC - 90

Val. Propuesta: 30 meses

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, sildenafil, en la misma forma de sildenafil citrato que el medicamento de referencia Revatio. 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 100 mg, y al ser composiciones proporcionales, realizan perfiles de disolución entre la dosis con la que han realizado el estudio de bioequivalencia (100 mg) y la dosis que quieren autorizar (20 mg). Si bien el estudio de bioequivalencia sale correcto, al querer eximir la dosis de 20 mg con perfiles de disolución frente a la dosis de 100 mg, se observa que a pH 6.8 no son similares, sin poder dar una explicación apropiada. Como confirmación de que dichos cambios in vitro no tienen relevancia in vivo, realizan otro estudio de bioequivalencia, esta vez entre la dosis a comercializar de 20 mg Kern, frente a Revatio 20 mg.

## 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 100 mg es extrapolable a la dosis de 20 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

LAS/OS-01 / CPA 330-07

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: CEPHA s.r.o. Phase I Clinic facility. Komenskeho 19, CZ-323 00 Pilsen, República Checa.

Centro analítico: CEPHA s.r.o. Phase I Clinic facility. Komenskeho 19, CZ-323 00 Pilsen, República Checa.

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 200 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Sildenafil 100 mg comprimidos recubiertos con película (Lacer, España, si bien hubo cambio de fabricante de Lacer a Kern). Número de lote: A003G. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2008. Contenido: 97.9%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Viagra 100 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer Ltd., España). Número de lote: 7028804S. Caducidad: 03/2012. Contenido: 101.93%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado durante el periodo de lavado por una reacción adversa.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

5 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

3-5 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de sildenafil 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
$C_{max}$	94.65	84.70-105.7
AUC <sub>0-t</sub>	97.21	90.54-104.37

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

KEN-P1-977 (Sponsor Project No KP-SLD-90).

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma. 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá, 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Sildenafil 20 mg comprimidos recubiertos con película (Kern, España). Número de lote: G201600540 (HE1519). Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 02/2018. Contenido: 99.2%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Revatio 20 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer, Alemania). Número de lote: B087607. Caducidad: 09/2021. Contenido: 101.4%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 40 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue abandonó el estudio por motivos personales antes del inicio del periodo II.

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

3-5 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de sildenafil 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
$C_{max}$	92.33	84.06-101.41
$AUC_{0-t}$	96.14	90.56-102.07

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 sildenafil, en forma de sildenafil citrato, 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 sildenafil, en forma de sildenafil citrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Sildenafil Kern Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.