



# Informe Público de Evaluación

## SILDENAFILO UXA 20 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>

SILDENAFILO UXA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

### Principio Activo

SILDENAFILO

### Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/11/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Sildenafil Uxa 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Sildenafil Uxa 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, 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 Uxa 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 Uxa 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 UXA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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

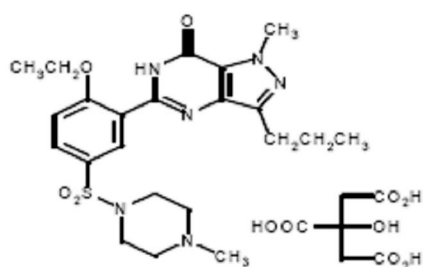
SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: Sildenafil citrate

Nombre químico: 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methyl piperazine citrate

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>28</sub> H<sub>38</sub> N<sub>6</sub> O<sub>11</sub> S  
Masa molecular: 666,7  
CAS No: 171599-83-0

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

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO es un polvo blanco o blanquecino, higroscópico, ligeramente soluble en agua, metanol y etanol y parcialmente soluble en hexano y dietiléter.

#### - 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

SILDENAFILO, en forma de SILDENAFILO CITRATO 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: Comprimidos recubiertos con película, redondos, blancos o casi blancos, biconvexos, grabados con 85 en una cara y lisos en la otra.

La composición cualitativa es:

SILDENAFILO CITRATO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
HIDRÓGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO  
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO  
HIPROMELOSA 2910  
DIÓXIDO DE TITANIO (E171)  
TRIACETINA

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de Alu/PVC/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 habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con la 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 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

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/PVDC. 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 - Alu/PVC/PVDC - 90

Val. Propuesta: 5 Años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

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 forma de sildenafil citrato en la misma forma 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 <sup>6</sup>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.

#### 4.2. Estudios Clínicos

##### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

PK-10-065

#### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Evaluation Centre, Torrent Pharmaceuticals Ltd. Village Bhat, Gandhinagar-382 428 Gujarat, India

Centro analítico: Bio Evaluation Centre, Torrent Pharmaceuticals Ltd. Village Bhat, Gandhinagar-382 428 Gujarat, 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.

#### 4.2.1.2. Diseño del estudio

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

#### 4.2.1.3. Formulación del test

Sildenafil 20 mg comprimidos recubiertos con película (Torrent, India). Número de lote: BE158001. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/12/2011. Contenido: 100%.

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Revatio 20 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer, Alemania). Número de lote: 7084604. Caducidad: 08/2012. Contenido: 99.8%.

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 52 sujetos, 51 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó a la dosificación del periodo II.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

10 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

3-5 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de sildenafil y N-desmetil 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.1.10. 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 para sildenafil se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	96.52	88.49-105.27
AUC <sub>0-t</sub>	98.65	93.42-104.16

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. 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.

#### 4.4. 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 Uxa 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.