

# Informe Público de Evaluación

## TADARIX 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>

TADARIX 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

TADALAFILO

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

30/07/2018

### 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 de los medicamentos genéricos Tadarix 5 mg, 10 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tadarix 5 mg, 10 mg 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, que fue autorizado 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. Tadarix 5 mg, 10 mg 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 Tadarix 5 mg, 10 mg 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

TADARIX 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG contiene como principio activo TADALAFILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

TADALAFILO

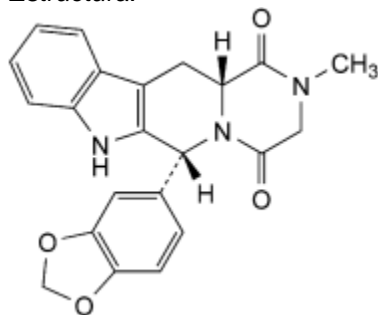
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

#### - Nomenclatura

INN: Tadalafil

Nombre químico: (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino[1,2:1,6]-pirido [3,4-b]indole-1,4-dione.

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{22}H_{19}N_3O_4$   
Masa molecular: 389.4  
CAS No: [171596-29-5]

La sustancia activa, TADALAFILO, si 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, fácilmente soluble en dimetilsulfóxido y poco soluble en diclorometano.

#### - 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

TADALAFILO 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 /tener contacto con alimentos.

### - 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. / La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM. El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:  
Comprimido recubierto con película.  
Comprimido rosa pálido, oblongo, biconvexo y con ranura.  
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

La composición cualitativa es:

#### Núcleo del comprimido:

TADALAFILO  
LACTOSA MONOHIDRATO,  
CROSCARMELOSA SÓDICA,  
POVIDONA K 30,  
POLOXÁMER TIPO 188  
SÍLICE COLOIDAL ANHIDRO  
CELULOSA MICROCRISTALINA,  
LAURILSULFATO DE SODIO,  
ESTEARATO DE MAGNESIO.

#### Cubierta pelicular:

POLI (ALCOHOL VINÍLICO)  
MACROGOL,  
DIÓXIDO DE TITANIO (E171),  
ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172),  
ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172),  
TALCO.

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Blíster de Aluminio/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 , excepto óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E-172) utilizados en el recubrimiento , 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur , excepto óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E-172)

Ninguno de los excipientes es de origen animal excepto lactosa monohidrato.

Ninguno de los excipientes utilizados en la formulación presenta riesgo de contaminación EEB.

#### - 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 Aluminio/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 el producto /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:

Blíster - Aluminio/PVC/PVDC - 4 comprimidos recubiertos con película.

Val. Propuesta: 24 Meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blíster - Aluminio/PVC/PVDC - 8 comprimidos recubiertos con película.

Val. Propuesta: 24 Meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A 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, 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\*\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 20 mg, dos en ayunas (uno de ellos no demostró bioequivalencia) y otro con comida.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a las dosis de 5 mg y 10 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

PLM-P5-871: Estudio de dosis única (20 mg) con comida en voluntarios sanos.

PLM-P6-399: Estudio de dosis única (20 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

352/12: Estudio de dosis única (20 mg) en ayunas en voluntarios sanos. Este estudio no demostró bioequivalencia por lo que el producto fue reformulado.

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

PLM-P5-871

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 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.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida (desayuno altamente calórico y rico en grasa) con 250 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Tadalafilo 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Pharmaceutical Works Polpharma SA, Polonia). Número de lote: 10715. Tamaño del lote: 50 kg (104.166 comprimidos). Caducidad: 10/2015. Contenido: 97.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly s.a., España). Número de lote: C461297. Caducidad: 12/2016. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 26 sujetos, 24 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.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

20 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
$C_{max}$	98.78	91.37-106.8
AUC <sub>0-t</sub>	101.38	97.30-105.63

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

PLM-P6-399

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 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 250 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Tadalafil 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Pharmaceutical Works Polpharma SA, Polonia). Número de lote: 10715. Tamaño del lote: 50 kg (104.166 comprimidos). Caducidad: 10/2015. Contenido: 97.8%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cialis 20 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly s.a., España). Número de lote: C461297. Caducidad: 12/2016. Contenido: 98.4%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 26 sujetos, 25 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

14 días.

##### 4.3.2.7. Semivida

20 h.

##### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafil 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
$C_{max}$	102.48	96.85-108.44
AUC <sub>0-t</sub>	104.60	99.27-110.21

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