



# Informe Público de Evaluación

## DEXKETOPROFENO QUALIGEN 25 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 (1)

DEXKETOPROFENO QUALIGEN 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### Principio Activo

DEXKETOPROFENO

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

11/07/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

(1) El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (dexketoprofeno, en forma de dexketoprofeno trometamol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Enantyum comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de dexketoprofeno se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dexketoprofeno Qualigen 25 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 Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

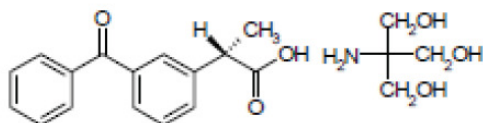
#### -Nomenclatura

*International Non-proprietary Name (INN):* dexketoprofeno trometamol

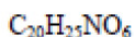
*Nombre químico:* (+)-(S)- $\alpha$ -methyl-3-benzoyl-benzeneacetic- $\alpha$ -amino-2(methylol)-1,3-propanediol salt

*Número de registro CAS:* 156604-79-4

• **Structural formula**



• **Molecular formula**



• **Relative molecular weight**

375.43

La sustancia activa, DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL es un polvo cristalino blanco de olor punzante, soluble en agua y metanol, insoluble en etileter, con una rotación específica de  $+56.0^\circ \sim +60.0^\circ$  (10mg/ml, en dicloroetano,  $20^\circ\text{C}$ ), una absorción de (E% 1cm): 425 ~ 451 (10 $\mu\text{g}$ /ml, en agua, 260 nm) y un pH de 5.5 ~ 7.0 (0.01g/ml, en agua).

### - 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.

### - 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

DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL 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.

## - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo a 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 recubiertos con película.

La composición cualitativa es:

DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

CELULOSA MICROCRISTALINA

ALMIDON DE MAÍZ PREGELATINIZADO

CARBOXIMETILALMIDÓN SÓDICO

ESTEARATO DE MAGNESIO

OPADRY OY-GM-7305 BLANCO (hipromelosa, polidextrosa, dióxido de titanio y macrogol 4000).

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blísteres de PVC/Aluminio.

### - 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 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph. Eur.

### - 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 protocolo de validación y compromiso de validación con lotes industriales 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.

Ningún excipiente es de origen animal o humano, por lo que no hay 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 PVC/Aluminio. 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:

Blísteres de PVC/ Aluminio - 20 y 40 comprimidos recubiertos  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: Inferior a 30°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, dexketoprofeno, en forma de dexketoprofeno trometamol, la misma sal que el medicamento de referencia Enantyum comprimidos. 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/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 25 mg dado que el primero no salió bioequivalente.

#### 4.2. Exención

No aplica al solicitarse solamente una dosis

#### 4.3. Estudios Clínicos

LESVIDEXKE/12/BQ-3. EudraCT: 2012-000554-59. Estudio en dosis unica en ayunas.  
LESVIDEXKE/12/BQ-4. EudraCT: 2012-003540-80. Estudio en dosis unica en ayunas.

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

LESVIDEXKE/12/BQ-3. EudraCT no: 2012-000554-59

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Kynetyx HT – Contract Research Organization. 34 Frunzisului Street, 400664 Cluj-Napoca, Rumania.

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuny 22, 2nd floor, 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 dosis única en ayunas, con 240 ml de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Lesvi, S.L.). Número de lote: GAL12024C. Tamaño del lote: 103.846. Re-test: 09/2012. Contenido: 98.5%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Enantyum 25 mg comprimidos recubiertos (Laboratorios Menarini, S.A.). Número de lote: 11059. Caducidad: 05/2013. Contenido: 98.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 1 sujeto abandonó el estudio por razones personales y otro fue retirado por dar positivo en drogas de abuso. 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

1.65 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de dexketoprofeno 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub>	112.24	<b>100.36-125.53</b>
AUC <sub>0-t</sub>	101.91	<b>99.16-104.74</b>

Los intervalos de confianza al 90% de AUC<sub>t</sub> si están dentro del margen permitido de 80.00 – 125.00%, pero en cambio no lo es así para C<sub>max</sub> y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>. Por este motivo se aporta un nuevo estudio de bioequivalencia.

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

LESVIDEXKE/12/BQ-4. EudraCT: 2012-003540-80.

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: SC Kynetyx HT SRL. 34 Frunzişului Street, 400664 Cluj-Napoca, Romania.  
Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barcelona, Spain

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.

#### 4.3.2.2. Diseño del estudio

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

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Lesvi, España). Número de lote: GAL12113C. Tamaño del lote: 115.385. Caducidad: 05/2013. Contenido: 100.08%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Enantyum 25 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Menarini, España). Número de lote: 12095. Caducidad: 06/2014. Contenido: 99.64%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 48 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por razones personales.

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

1.65 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de (S)-(+)-ketoprofeno (dexketoprofeno) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub>	98.91	91.51-106.91
AUC <sub>0-t</sub>	100.49	98.64-102.37

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>.





#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo dexketoprofeno en forma de dexketoprofeno trometamol, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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 dexketoprofeno, en forma de dexketoprofeno trometamol, está suficientemente demostrada. El medicamento Dexketoprofeno Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.