



Informe Público de Evaluación

DERCUTANE 30 mg CÁPSULAS BLANDAS

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.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

DERCUTANE 30 mg CÁPSULAS BLANDAS

Principio Activo

ISOTRETINOINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIO ALDO UNION, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/04/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. ESPECIAL CONTROL MÉDICO

⁽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 medicamento híbrido (solicitud combinada con datos complementarios) para Dercutane 30 mg cápsulas blandas, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Dercutane 30 mg cápsulas blandas tiene la misma composición cualitativa y distinta cuantitativa en principio activo (isotretinoína) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Roacutan 10 mg cápsulas blandas, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ISOTRETINOINA ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dercutane 30 mg cápsulas blandas se solicita como medicamento híbrido porque se solicita una dosis superior a la del medicamento de referencia. 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 Dercutane 30 mg cápsulas blandas son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Dercutane 30 mg cápsulas blandas contiene como principio activo isotretinoína, presentándose en la forma farmacéutica de cápsula blanda.

2.1. Sustancia Activa

ISOTRETINOINA

La sustancia activa es suministrada por dos fabricantes de sustancia activa, en ambos casos la calidad de la misma se encuentran avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM para uno de los fabricantes. Para el otro fabricante se adjuntan datos de estabilidad que avalan el periodo de recontrol propuesto.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: cápsulas blandas de color rosáceo conteniendo un líquido viscoso opaco de color amarillo/naranja.

La composición cualitativa es:

ISOTRETINOINA

ACEITE DE SOJA REFINADO

ACEITE DE SOJA HIDROGENADO

ACEITE DE SOJA PARCIALMENTE HIDROGENADO
AGUA PURIFICADA
ALFA-TOCOFEROL
BUTIL HIDROXIANISOL (E-320)
CERA AMARILLA DE ABEJAS
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
EDETATO DE DISODIO
GELATINA
GLICEROL
OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)
SORBITOL LIQUIDO NO CRISTALIZABLE

Las CÁPSULAS BLANDAS se acondicionan en blisters de PVC-PVDC-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 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

Todos los excipientes empleados en la fabricación a excepción de oxido de hierro rojo y aceite de soja parcialmente hidrogenado presentan monografía en la F. Europea y se analizan de acuerdo a la misma.

El Oxido de hierro rojo se controla de acuerdo a la Commission Directive 2008/128/EC y en cuanto al Aceite de soja parcialmente hidrogenado se controla de acuerdo a la German Pharmacopoeial (DAB) monograph, la cual hace referencia a los métodos generales de la Ph. Eur.

- 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-PVDC-Aluminio. 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 - PVC-PVDC-Aluminio

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula blanda que contiene el principio activo, isotretinoína, en la misma forma que el medicamento de referencia Roacutan cápsulas blandas y con una posología que se encuentra incluida en la ficha técnica del medicamento de referencia. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido, en la misma forma farmacéutica y a distinta dosis que el medicamento de referencia, 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 un estudio de BE con la dosis de 30 mg (3x10 mg).

La isotretinoína está indicada para el tratamiento de formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.

La posología se ajusta por peso iniciándose en la mayoría de los casos con una dosis de 0,5 mg/kg al día y pudiendo llegar a una dosis de 1 mg/kg día. La respuesta terapéutica y algunos de sus efectos adversos dependen de la dosis y varían entre los pacientes. Por esta razón hay que ajustar individualmente la dosis.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto el uso de la dosis de 30 mg estaría justificada en aquellos casos en los que la dosis a administrar fuese entre 26-34 mg/día lo que correspondería a pacientes con un peso entre 52-68 kg. Este peso parece razonable para pacientes adolescentes donde el acné se presenta con una alta prevalencia o incluso para adultos. En los casos en los que hubiese que administrar 35 mg/día actualmente la paciente tendría que tomar tres comprimidos (uno de 5 mg, uno de 10 mg y uno de 20 mg), con la dosis de 30 mg sólo tendría que tomar 2 (uno de 5 mg y uno de 30 mg) mejorando así el cumplimiento terapéutico.

4.2. Exención

No es de aplicación al solicitarse sólo una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio en dosis única con alimentos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C10-027-LBB (ZPS-440).

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Zenith Clinical Site. 3rd floor, Radio Otago House, 248 Cumberland Street, Dunedin, Nueva Zelanda.

Centro analítico: Zenith Technology Corporation Limited, 156 Frederick Street, Dunedin, Nueva Zelanda.

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 alimentos y 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Dercutane 30 mg cápsulas blandas en la forma farmacéutica cápsula blanda (Douglas, Nueva Zelanda, fabricado por SwissCaps, Suiza). Número de lote: 90008665. Tamaño del lote: 333.333. Caducidad: 06/2011. Contenido: 100%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Roaccutane 3x10 mg cápsulas blandas (Roche, UK). Número de lote: B0009B01. Caducidad: 09/2012. Contenido: 99.4%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 30 años. Fueron tratados 24 sujetos. 1 sujeto fue eliminado por no comer el desayuno estandarizado. 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

19 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de isotretinoína 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}	105.37	97.9-113.0
AUC ₀₋₇₂	107.31	102.0-112.3

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}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo isotretinoína a la nueva dosis solicitada y con la posología solicitada 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 isotretinoína, está suficientemente demostrada. El medicamento Dercutane 30 mg cápsulas blandas ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.