



# Informe Público de Evaluación

## DILTIAZEM DERMOGEN 200 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento del 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](http://www.aemps.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

DILTIAZEM DERMOGEN 200 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG

### Principio Activo

DILTIAZEM

### Titular de la autorización de comercialización

DERMOGEN FARMA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/10/2012

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

CON RECETA PARA TRATAMIENTO DE LARGA DURACION

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

## 1. Introducción

Se presenta por procedimiento nacional la autorización y registro los medicamentos genéricos Diltiazem Dermogen 200 mg y 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Diltiazem Dermogen 200 mg y 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (Diltiazem, en forma de diltiazem hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Tilker cápsulas duras de liberación prolongada (producto de referencia comercializado en España).

La seguridad y la eficacia de diltiazem, en forma de diltiazem hidrocloreuro, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con diltiazem, en forma de diltiazem hidrocloreuro y la experiencia tras la comercialización del uso de este medicamento. Diltiazem Dermogen 200 mg y 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, a parte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente empleados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Diltiazem Dermogen 200 mg y 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

DILTIAZEM DERMOGEN 200 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFG contiene como principio activo DILTIAZEM, en forma de DILTIAZEM HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

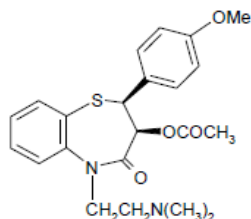
DILTIAZEM, en forma de DILTIAZEM HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF y la información incluida en el dossier

#### - Nomenclatura

INN: Diltiazem HCl  
Chemical name: (2S,3S)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetate hydrochloride (Ph.Eur.)  
(+)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]- cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-( p-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one acetate (ester) monohydrochloride (USP)  
CAS no.: 33286-22-5

Structural formula:



Molecular formula: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S . HCl

Molecular weight: 451.0

La sustancia activa, DILTIAZEM, en forma de DILTIAZEM HIDROCLORURO, si presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

DILTIAZEM, en forma de DILTIAZEM HIDROCLORURO, polvo de color blanco o casi blanco, cristalino, muy soluble en agua, metanol y cloruro de metileno y poco soluble en etanol anhidro.

### - 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

DILTIAZEM, en forma de DILTIAZEM HIDROCLORURO 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 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.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es: cápsulas duras de liberación prolongada (tamaño 1) son cápsulas opacas con cuerpo y tapa blancas y conteniendo una mezcla de pellets (gránulos) de color blanco o blanquecino

DILTIAZEM HIDROCLORURO

ACETONA (desaparece en el proceso de fabricación)  
AGUA PURIFICADA (desaparece en el proceso de fabricación)  
ALCOHOL ETILICO (ETANOL) (desaparece en el proceso de fabricación)  
ESTEARICO, ACIDO  
ETILCELULOSA  
POVIDONA  
TALCO

CÁPSULAS DE GELATINA DURA:  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA

Las CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en PVC/PVDC-ALUMINIO/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

Esta sección está suficientemente documentada. Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

Incluyen certificados analíticos de lotes de todos los excipientes, emitidos por el fabricante de producto terminado. Todos ellos cumplen con las especificaciones.



Se incluye certificados del fabricante de producto terminado en cumplimiento de la directiva (EMEA/410/01 "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medical products" para los productos que contienen o usan materiales de origen humano o animal en este proceso de fabricación.

El único excipiente de origen animal es la gelatina

#### - 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/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 - PVC/PVDC-ALUMINIO/PVDC - 28 cápsulas duras de liberación prolongada

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura de liberación prolongada que contiene el principio activo, diltiazem, en forma de diltiazem hidrocloreto, en la misma forma que el medicamento de referencia Tilker cápsulas de liberación prolongada. Por consiguiente, 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 prolongada y según la guía europea "Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation)" CPMP/EWP/280/96 Corr\* el solicitante ha realizado 3 estudios de BE con la dosis de 300 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 300 mg es extrapolable a la dosis de 200 mg, ya que se trata de cápsulas duras de liberación prolongada 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

PXL-101127

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bloemfontein Early Phase Clinical Unit, PAREXEL International (South Africa). Kampuslaan Suid. Campus of the University of the Free State. 9301 Bloemfontein. South Africa.

Centro analítico: PAREXEL Bioanalytical Services Division. Kampuslaan Suid Private Bag X09, Campus of the University of the Free State Brandhof, 9301, South Africa

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

##### 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

Diltiazem HCl 300 mg cápsulas de liberación prolongada. (Valpharma International S.p.A. Italy) Número de lote: 0000016311. Tamaño del lote: 500.000 comprimidos. Retest: Agosto 2010. Contenido: 98.5%

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Mono-Tildiem LP 300 mg cápsulas de liberación prolongada (Sanofi Aventis, Francia). Número de lote: 9T047. Caducidad: 07/2012. Contenido: 98.4%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

7 h aprox (diltiazem), 10 aprox h (desacetyldiltiazem) y 9 h aprox (N-desmetildiltiazem)..

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de diltiazem, desacetyldiltiazem y N-desmetildiltiazem 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 cálculo 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 parámetros farmacocinéticos de diltiazem (1), desacetyldiltiazem (2) y N-desmetildiltiazem (3) y la evaluación estadística se muestran en las siguientes tablas:

(1)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	101.88	95.58-108.60
AUC <sub>0-t</sub>	102.17	96.95-107.68

(2)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	101.61	95.57-108.05
AUC <sub>0-t</sub>	103.06	97.56-108.87

(3)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	100.67	95.68-105.92
AUC <sub>0-t</sub>	103.63	99.75-107.65

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.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

PXL-101128

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bloemfontein Early Phase Clinical Unit, PAREXEL International (South Africa). Kampuslaan Suid. Campus of the University of the Free State. 9301 Bloemfontein. South Africa.

Centro analítico: PAREXEL Bioanalytical Services Division. Kampuslaan Suid Private Bag X09, Campus of the University of the Free State Brandhof, 9301, South Africa.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida( comida altamente calórica).

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Diltiazem HCl 300 mg cápsulas de liberación prolongada. (Valpharma International S.p.A. Italy) Número de lote: 0000016311. Tamaño del lote: 500.000 comprimidos. Retest: Agosto 2010. Contenido: 98.5%

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Mono-Tildiem LP 300 mg cápsulas de liberación prolongada (Sanofi Aventis, Francia). Número de lote: 9T047. Caducidad: 07/2012. Contenido: 98.4%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 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

7 días.

##### 4.3.2.7. Semivida

7 h aprox (diltiazem), 10 aprox h (desacetyldiltiazem) y 9 h aprox (N-desmetildiltiazem).



#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de diltiazem, desacetyldiltiazem y N-desmetildiltiazem 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 parámetros farmacocinéticos de diltiazem (1), desacetyldiltiazem (2) y N-desmetildiltiazem (3) y la evaluación estadística se muestran en las siguientes tablas:

(1)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	98.85	89.82-108.79
AUC <sub>0-t</sub>	98.25	93.47-103.28

(2)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	97.67	92.68-102.93
AUC <sub>0-t</sub>	99.43	95.45-103.57

(3)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	97.58	90.46-105.26
AUC <sub>0-t</sub>	98.89	95.27-102.64

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.

#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

PXL101129

#### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bloemfontein Early Phase Clinical Unit, PAREXEL International (South Africa). Kampuslaan Suid. Campus of the University of the Free State. 9301 Bloemfontein. South Africa.

Centro analítico: PAREXEL Bioanalytical Services Division. Kampuslaan Suid Private Bag X09, Campus of the University of the Free State Brandhof, 9301, South Africa.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

#### 4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas.

#### 4.3.3.3. Formulación del test

Diltiazem HCl 300 mg cápsulas de liberación prolongada. (Valpharma International S.p.A. Italy) Número de lote: 0000016311. Tamaño del lote: 500.000 comprimidos. Retest: Agosto 2010. Contenido: 98.5%.

#### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Mono-Tildiem LP 300 mg cápsulas de liberación prolongada (Sanofi Aventis, Francia). Número de lote: 9T047. Caducidad: 07/2012. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 30 sujetos, 29 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.

#### 4.3.3.6. Periodo de lavado

11 días.

#### 4.3.3.7. Semivida

7 h aprox (diltiazem), 10 aprox h (desacetyldiltiazem) y 9 h aprox (N-desmetildiltiazem).

#### 4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de diltiazem, desacetyldiltiazem y N-desmetildiltiazem 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).

#### 4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se cálculo 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 parámetros farmacocinéticos de diltiazem (1), desacetyldiltiazem (2) y N-desmetildiltiazem (3) y la evaluación estadística se muestran en las siguientes tablas:

(1)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub> ss	98.49	88.13-110.08
AUC <sub>ss</sub>	102.93	91.01-116.41

(2)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub> ss	97.02	89.76-104.88
AUC <sub>ss</sub>	96.63	88.98-104.92

(3)

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub> ss x	98.62	92.52-105.14
AUC <sub>ss</sub>	101.53	94.71-108.84

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.

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

La eficacia y seguridad del principio activo diltiazem, en forma de diltiazem hidrocloreuro están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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 diltiazem hidrocloreuro están suficientemente demostradas. Los medicamentos Diltiazem Dermogen 200 mg y 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.