



# Informe Público de Evaluación

## DULOXETINA SWANPOND INVESTMENTS 60 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

*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>

DULOXETINA SWANPOND INVESTMENTS 60 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

18/11/2014

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<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 solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Duloxetina Swanpond Investments 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Duloxetina Swanpond Investments 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Cymbalta 30 y 60 mg cápsulas gastrorresistentes, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Duloxetina Swanpond Investments 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 Duloxetina Swanpond Investments 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

DULOXETINA SWANPOND INVESTMENTS 60 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES contiene como principio activo DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO

El fabricante de la sustancia activa DULOXETINA HIDROCLORURO posee certificado de Ph. Eur., para las instalaciones que figuran en la solicitud. El nº de C.E.P. es R0-CEP 2012-368-Rev 01

El C.E.P. ha sido remitido junto con la documentación del dossier, e incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado.

El CEP incluye pruebas adicionales:

- Test for residual solvents by gas chromatography	
Methanol	not more than 1500 ppm
Ethyl acetate	not more than 2500 ppm
Dichloromethane	not more than 450 ppm

El fabricante garantiza por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

El solicitante incluye declaración de ausencia de componentes de origen animal en la fabricación de Duloxetina

La persona cualificada del fabricante de producto terminado presenta una declaración de cumplimiento de las normas de correcta fabricación por parte del fabricante del principio activo

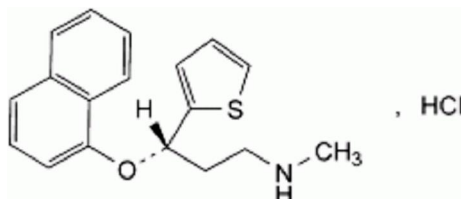
La declaración está basada en la realización de una auditoría en las instalaciones del fabricante del principio activo.

Adjuntan certificados de 4 lotes fabricados con posterioridad a la emisión del CEP.  
Estos certificados incluyen resultados para las pruebas adicionales que se definen en el CEP.

### - Nomenclatura

**INN:** Duloxetine Hydrochloride  
**Nombre químico:** (3S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-aminehydrochloride

**Estructura:**



**CAS Number:** [0136434-34-9]  
**Formula molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClNOS  
**Masa molecular:** r 333.9 g/mol

La sustancia activa, DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO, presenta monografía en Ph.Eur. ( Duloxetine hydrochloride no.2594 of the European Pharmacopeia, current edition)

### - Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO

Apariencia : polvo blanco o casi blanco, muy soluble en agua, soluble en metanol, insoluble en hexano.

Polvo no higroscópico

Structural formula:

Polimorfismo: la forma cristalina anhidra es la forma A

pH 5.6 - 6.2 [0.5% Solution in Methanolic water]

pKa<sup>1</sup> 9.24

Punto fusión<sup>1</sup> 165-175°

### - Fabricación

El proceso se encuentra avalado 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

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA 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

## **- 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:

Cápsulas duras gastrorresistentes.

Duloxetina Swanpond Investments 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG:

Cuerpo de color gris opaco, impreso con %DLX30+y una tapa de color azul opaco, impresa con %DLX30+

Duloxetina Swanpond Investments 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG:

Cuerpo de color gris opaco, impreso con %DLX60+y una tapa de color blanco opaco, impresa con DLX60+

La composición cualitativa es:

Duloxetina Swanpond Investments 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG:

Cada cápsula contiene 30 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 100,6 mg de sacarosa.

Duloxetina Swanpond Investments 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG:

Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 201.3 mg de sacarosa.

Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar

Hipromelosa ftalato

Hipromelosa

Citrato de trietilo

Hidroxipropil celulosa

Talco

Composición de la cápsula:

30 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Azul brillante (E133)

Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión comestible

60 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Azul brillante (E133)

Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión comestible

Composición de la tinta de impresión:

Goma laca

Alcohol deshidratado

Butil alcohol  
Propilenglicol  
Solución fuerte de amonio  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio  
Agua purificada

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTE se acondicionan en HDPE con cierre de PP con desecante.

### **- 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 material de envasado en el que se almacenan los pellets hasta su encapsulado está definido

Teniendo en cuenta la propia naturaleza de la forma farmacéutica que se pretende registrar y el uso de excipientes con función especial (que confieren las propiedades de gastrorresistencia), ambas circunstancias determinan la consideración de la fabricación del producto como no-estándar por lo que los tamaños aceptados serán de

- 150.000 cápsulas / tanto para la dosis de 60 como para la de 30 mg
- 500.000 cápsulas / tanto para la dosis de 60 como para la de 30 mg

### **- Excipientes**

Los excipientes son calidad Ph.Eur. excepto en algunos componentes de la cápsula de gelatina

Cápsula de 30 mg vacío dura de gelatina, N ° 2, el cuerpo opaco gris y casquillo azul opaco impreso en tinta color negro con 30 DLX.

Cápsula de 60 Cápsula vacía dura de gelatina, N° 1EL, cuerpo opaco gris y blanco tapa opaca impresa en tinta negro con DLX 60.

Se incluyen los controles realizados así como las especificaciones internas en ambos casos.

Se incluyen certificados analíticos para todos los excipientes.

#### *Excipientes de origen animal y/o humano:*

La gelatina de las cápsulas y el carbón animal utilizado como un coadyuvante de filtración para la sacarosa utilizada para la fabricación de esferas de azúcar.

Los suministradores tanto de las cápsulas de gelatina como del carbón animal (sugar spheres) están identificados

Se presentan documentación que avalen la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.

El método para la identificación de los colorantes Brilliant Blue FCF . Fd&C Blue 1, Sunset yellow FCR . FD&C Yellow 6 and Quinoline yellow se encuentra descrito.

### **- 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 para los tamaños de lotes aprobables.

### **- Sistema envase/cierre:**

El material de envase propuesto para las cápsulas son Frascos de HDPE con cierre de PP y desecante (silica gel) es adecuado para la forma farmacéutica solicitada y coincide con el utilizado en los estudios de estabilidad, la información aportada es satisfactoria.

Las cápsulas en bulk de se acondiciona en bolsas de polietileno

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para este tipo de productos.

### **- Estabilidad**

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Frasco - HDPE con cierre de PP con desecante - 28 CÁPSULAS

Val. Propuesta: 18 meses

Val. Abrir: 6 meses

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C conservado en su envase original

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - HDPE con cierre de PP con desecante - 56 CÁPSULAS

Val. Propuesta: 18 MESES

Val. Abrir: 6 meses

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 30°C conservado en su envase original.

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo duloxetina en la misma forma de hidrocloruro que el medicamento de referencia Cymbalta. 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 gastrorresistente en pellets y según la guía europea *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: pharmacokinetic and clinical evaluation+* (CPMP/EWP/280/96 Corr\*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 60 mg en ayunas y con comida en dosis única.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 60 mg es extrapolable a la dosis de 30 mg, ya que se trata de cápsulas duras gastrorresistente 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

253/11

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No.02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore . 560 064 India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, 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.

##### 4.3.1.2. 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

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 243212. Tamaño del lote: 143.796. Caducidad: 05/2015. Contenido: 97.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, UK). Número de lote: A966958. Caducidad: 08/2014. Contenido: 99.7%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco sujetos fueron eliminados por presentar vómitos, dos por razones personales y uno porque no se personó al inicio del periodo II.

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

8-17 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de duloxetina 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

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 <sub>max</sub>	99.21	91.65-107.39
AUC <sub>0-t</sub>	100.44	93.76-107.59

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>.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

254/11

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No.02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore . 560 064 India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, 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.

##### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida altamente grasa y calórica (979 Kcal totales, que consiste en 186 Kal de proteína, 538.45 Kcal de grasas y 254.54 Kcal de carbohidratos).

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastroresistentes (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 243212. Tamaño del lote: 143.796. Caducidad: 05/2015. Contenido: 97.0%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastroresistentes (Eli Lilly, Países Bajos). Número de lote: A966958. Caducidad: 08/2014. Contenido: 99.7%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cuatro sujetos fueron eliminados por presentar vómitos y otro por una infección del tracto respiratorio.

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

8-17 h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de duloxetina 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

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
$C_{max}$	99.84	91.56-108.87
AUC <sub>0-t</sub>	102.19	94.79-110.17

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 duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreuro, 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 duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Duloxetina Swanpond Investments 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.