MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

Duloxetina Qualigen 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos (1)
Duloxetina Qualigen 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

Principio Activo
DULOXETINA

Titular de la autorización de comercialización
QUALIGEN, S.L.

Procedimiento de registro
Nacional.

Fecha del Informe
22/12/2014

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.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Duloxetina Qualigen 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Duloxetina Qualigen 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloruro) 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 hidrocloruro, 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 Qualigen 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 Duloxetina Qualigen 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

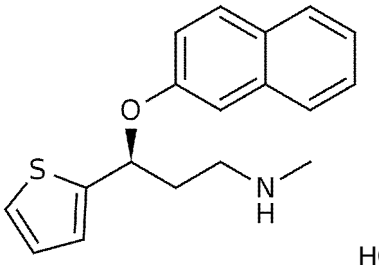
Duloxetina Qualigen 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG contiene como principio activo DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE.

2.1. Sustancia Activa

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Duloxetina
Nombre químico: (+)-(S)-N-Metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina
Estructura:



HCl

Fórmula molecular: *C18H19NOS·HCl*
Masa molecular: *333.88*
CAS No: *116539-59-4*

La sustancia activa, DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO, 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 o su última versión.

- Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO, es un polvo blanco o casi blanco, soluble en metanol y ligeramente soluble en agua, aumentando la solubilidad al bajar el pH. Contiene un centro quiral (el fabricante obtiene únicamente el isómero S).

- Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados.
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.
La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con 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 período de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO
AZUCAR , ESFERAS DE
AZUL INDIGOTINA (E-132)
CITRATO DE TRIETILO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
GELATINA
HIPROMELOSA
HIPROMELOSA, FTALATO DE

SACAROSA
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Al/Al.

- 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.

- 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.
El único excipiente de origen animal es la gelatina de las cápsulas, que presenta diferentes CEPs. La documentación presentada garantiza la ausencia de riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- 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 Al/Al. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.
Todos los materiales 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 - Al/Al ï 7 / 28 / 98 CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES
Val. Propuesta: 30 meses.
Val. Abrir: No procede
Val. Rec.: No procede
Cond. Conservación: Inferior a 30ºC. CONSERVAR EN 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 ñNote for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: pharmacokinetic and clinical evaluationò (CPMP/EWP/280/96 Corr*), el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 60 mg en ayunas y tras la administración de una comida con alto contenido calórico y graso.

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 gastrorresistentes con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional debido al uso de los mismos pellets en ambas dosificiaciones, 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

LESVIDULOX/12/BQ-1. EudraCT: 2012-000569-19

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: SC Kynetyx HT SRL. 34 Frunzikului Street, 400664 Cluj- Napoca, Rumania.

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuny 22, 2º piso, 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

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Lesvi, S.L., España). Número de lote: GAL11212C. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: 103.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lilly S.A., España). Número de lote: A897614. Caducidad: 01/2014. Contenido: 100.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 64 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 64 sujetos, 49 sujetos completaron el estudio y 48 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Quince fueron retirados por vomitar antes de 2 veces la mediana de Tmax. Un sujeto cometió una violación del protocolo ausentándose durante una hora el día de la dosificación del primer periodo, y se consideró eliminarle del estudio no enviando sus muestras a analizar.

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 Cmax 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 Cmax 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
Cmax	100.4	93.95-107.30
AUC_{0-t}	97.23	90.55-104.41

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ï 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

LESVIDULOX/12/BQ-2. EudraCT: 2012-000553-31

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: SC Kynetyx HT SRL. 34 Frunzikului Street, 400664 Cluj- Napoca, Rumania.

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. C/ Encuny 22, 2º piso, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Lesvi, S.L., España). Número de lote: GAL11212C. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: 103.6%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lilly S.A., España). Número de lote: A897614. Caducidad: 01/2014. Contenido: 100.5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 64 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 63 sujetos puesto que un sujeto abandonó el estudio antes del periodo I. 56 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por efectos adversos y cinco por presentar vómitos antes de dos veces la mediana de Tmax según se describe en 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

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}	99.24	93.42-105.42
AUC_{0-t}	107.78	103.37-112.37

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ï 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 duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloruro, 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 hidrocloruro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Duloxetina Qualigen 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.