

# Informe Público de Evaluación

## Duloxetina Normon 60 mg cápsulas 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 (1)

Duloxetina Normon 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/01/2015

### 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. Introducción

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

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Duloxetina NORMON 60 mg Cápsulas 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

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP y ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Duloxetine Hydrochloride

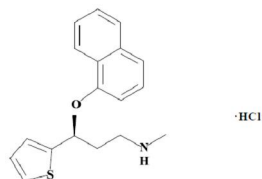
*Nombre químico:*

(S)- N-methyl-(1-oxynaftalen)-2-thiofenepropanamine hydrochloride.

(S)- N-methyl-3-(1-oxynaftalen)-3-(2-thioenyl) propanamine hydrochloride.

(S)-N-methyl-2-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)-propanamine hydrochloride.

*Estructura:*



MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

*Fórmula molecular:* C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS·HCl  
*Masa molecular:* 333.91 g/mol  
*CAS No:* [136434-34-9]

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 última versión del CEP, en su caso.

#### - Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o blanquecino, soluble en metanol, etanol y cloruro de metileno. A temperatura de ebullición es muy soluble en agua, metanol, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y ácido acético y soluble en cloruro de metileno.

#### - 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

#### - 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 para tener contacto con alimentos.

#### - 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: Cápsulas duras marfil y azules, rellenas con la cantidad adecuada de pellets con cubierta gastrorresistente.

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO  
AZUCAR , ESFERAS DE  
CITRATO DE TRIETILO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
HIPROMELOSA  
INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)  
MACROGOL 6000  
SACAROSA  
SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA (HPMCAS)  
TALCO  
AMARILLO DE QUINOLEINA (E104)  
ERITROSINA (E127)

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Al/Al-Poliamida-PVC y Aluminio/PVDC-PE.

### - 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, en general, de 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 expediente 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 o USP, y son adecuados y correctos para su función en la formulación.

Únicamente el excipiente gelatina es de origen animal. Se remite un certificado en que se indica que no existe riesgo de TSE/BSE en el proceso de fabricación del producto terminado. Se remiten los CEPs correspondientes.

#### - 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-Poliamida-PVC y Aluminio/PVDC-PE. 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 - Al/Al-Poliamida-PVC - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C - Conservar en el envase original

Blister - Aluminio/PVDC-PE - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C - Conservar en el envase original

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo duloxetina, en la misma forma de hidrocloreto, 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 <sup>1</sup>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 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 dosificaciones, 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

N-DUL-12-180. EUDRA-CT: 2012-003295-40

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos, UAM. Arzobispo Morcillo s/n 28029 Madrid. España.

Centro analítico: Anapharm Europe. C/ Encuny 22, 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 170 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Duloxetine 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Normon, S.A.). Número de lote: GAL-112/C/EC1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2013. Contenido: 101.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, España). Número de lote: C031054/EC1. Caducidad: 12/2014. Contenido: 97.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 47 sujetos, 44 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres sujetos fueron eliminados por vómitos.

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

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
$C_{max}$	103.70	94.25-114.10
AUC <sub>0-72</sub>	108.79	100.5-117.78

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  $T_{max}$ .

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-DUL-12-181. EUDRA-CT: 2013-000091-15

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos, UAM. Arzobispo Morcillo s/n 28029 Madrid. España

Centro analítico: Anapharm Europe. C/ Encuny 22, 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 tras una comida altamente grasa y calórica con 170 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetine 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Laboratorios Normon, S.A.). Número de lote: GAL-112/C/EC2. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad (re-test): 07/2013. Contenido: 101.6%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, España). Número de lote: C031054/EC2. Caducidad: 12/2014. Contenido: 97.0%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 48 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por vómitos

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.3.2.6. Periodo de lavado

14 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
$C_{max}$	109.23	102.89-115.95
AUC <sub>0-72</sub>	117.0	110.38-124.02

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 Normon 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.