



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

# Informe Público de Evaluación

## DULOXETINA THALASSA PHARMA 60 MG CAPSULAS 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos (1)

DULOXETINA THALASSA PHARMA 60 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES EFG

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

THALASSA PHARMA S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/12/2014

### 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.

## 1. Introducción

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

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

DULOXETINA THALASSA PHARMA 30 MG CAPSULAS 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

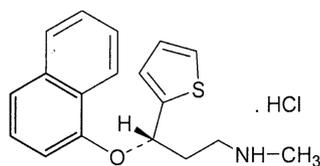
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

INN: DULOXETINE HYDROCHLORIDE

Nombre químico: (3S)-N-methyl-3-(naphtalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amino hydrochloride.

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{18}H_{20}ClNO_2S$

Masa molecular: 333,9

CAS No: (136434-34-9)

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

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.

#### - Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, moderadamente soluble en agua, soluble en metanol y prácticamente insoluble en hexano.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas, ya que son las que determina la Farmacopea Europea y están avaladas por el CEP, al igual que los métodos analíticos. 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 avalado por el CEP.

#### - 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 gastrorresistentes, de tamaño  $\%+$  las de 30 mg y tamaño  $\%+$  las de 60 mg. con cabeza blanca y cuerpo blanco las de 30 mg y cabeza azul y cuerpo blanco las de 60 mg, rellenas con pellets blanquecinos o color crema pálido, con la impresión respectiva de 30 mg ó 60 mg en el cuerpo de la cápsula.

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO  
SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA GRADO HF  
AGUA PURIFICADA  
AZUCAR , ESFERAS DE  
CITRATO DE TRIETILO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

HIPROMELOSA  
SACAROSA  
SOLUCION FUERTE DE AMONIO  
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en PCTFE+PE+PVC/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. o USP 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

Ninguno de los excipientes es de origen animal, excepto la gelatina, por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Se aporta un CEP para 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 PCTFE+PE+PVC/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 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 - PCTFE+PE+PVC/Aluminio/PVdc - 7 CÁPSULAS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Sin condiciones especiales de conservación.

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PCTFE+PE+PVC/Aluminio/PVdc - 28 CÁPSULAS

Val. Propuesta: 24 MESES

Val. Abrir: NO PROCEDE

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Sin condiciones especiales de conservación.

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 tras la administración de una comida con alto contenido calórico y graso. Además se aporta un estudio previo piloto, el cual no se incluye en este informe.

### 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, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

---

**Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios**

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

712/13

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: QPS Bioserve India Pvt. Limited. # 6-56/6/1A, Opp. IDPL Factory, Balanagar, Hyderabad . 500 037, Andhra Pradesh, India.

Centro analítico: QPS Bioserve India Pvt. Limited. # 6-56/6/1A, Opp. IDPL Factory, Balanagar, Hyderabad . 500 037, Andhra Pradesh, 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 EFG (Nosch Labs (P) Ltd, India). Número de lote: DULCB00113. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 09/10/2014. Contenido: 97.37%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, España). Número de lote: C082821. Caducidad: 04/2015. Contenido: 97.82%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 26 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Siete sujetos fueron eliminados del estudio por efectos adversos y 3 dado que no se personaron en el 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
$C_{max}$	98.72	89.81-108.52
AUC <sub>0-t</sub>	102.38	90.89-115.33

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

713/13

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: QPS Bioserve India Pvt. Limited. # 6-56/6/1A, Opp. IDPL Factory, Balanagar, Hyderabad . 500 037, Andhra Pradesh, India.

Centro analítico: QPS Bioserve India Pvt. Limited. # 6-56/6/1A, Opp. IDPL Factory, Balanagar, Hyderabad . 500 037, Andhra Pradesh, 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.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG (Nosch Labs (P) Ltd, India). Número de lote: DULCB00113. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 09/10/2014. Contenido: 97.37%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, España). Número de lote: C082821. Caducidad: 04/2015. Contenido: 97.82%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio debido a que uno presentó efectos adversos y otro no se personó en el periodo II. Treinta y dos sujetos se emplearon en el análisis estadístico debido a que dos sujetos presentaron C<sub>max</sub> en el primer tiempo de muestreo. Sin embargo, la exclusión de esos dos sujetos no se consideró aceptable y finalmente se incluyeron estos dos sujetos tras nuestro requerimiento concluyendo bioequivalencia en ambos casos.

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 (n=34):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	104.78	95.69-114.72
AUC <sub>0-t</sub>	108.68	101.09-116.84

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla (n=32):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	107.55	99.51-117.41
AUC <sub>0-t</sub>	110.51	102.59-119.03

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 ambos 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 Thalassa Pharma 60 y 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.