



# Informe Público de Evaluación

## Duloxetina Mabo 60 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos (1)

Duloxetina Mabo 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

MABO-FARMA, S.A

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

11/02/2015

### 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 Mabo 20, 30, 40 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Duloxetina Mabo 20, 30, 40 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 que los productos de referencia Cymbalta 30 y 60 mg cápsulas gastrorresistentes y Yentreve 20 y 40 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 Mabo 20, 30, 40 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes se solicitan 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 Mabo 20, 30, 40 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Duloxetina MABO 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

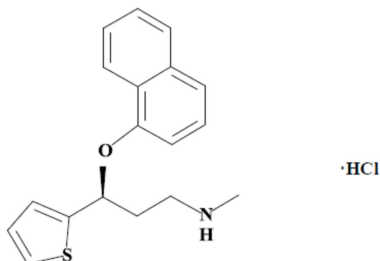
DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

*INN:* Duloxetina Hidrocloreto.

*Nombres químicos:* (S)- N-metil-(1-oxinaftalen)-2-tiofenepropanamina hidrocloreto.(S)- N-metil-3-(1-oxinaftalen)-3-(2-tioenil) propanamina hidrocloreto.(S)-N-metil-2-(1-naftalenoxi)-3-(2-tienil)- propanamina hidrocloreto.

*Estructura:*



*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.

### - Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO, es un polvo blanco o casi blanco con punto de fusión en 169-170°C; exhibe diferentes formas polimórficas (aunque la fabricada por UQUIFA corresponde a la Forma A); es soluble en metanol, etanol y cloruro de metileno y, a temperatura de ebullición, es muy soluble en agua, metanol, ácido clorídrico, hidróxido sódico y ácido acético; posee un centro quiral y dos enantiómeros (UQUIFA obtiene el enantiómero S);

### - 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

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

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO  
ACETATO SUCCINATO DE HIPROMELOSA GRADO HF  
ACETATO SUCCINATO DE HIPROMELOSA GRADO MF  
ESFERAS DE AZÚCAR (SACAROSA Y ALMIDÓN DE MAÍZ).  
CITRATO DE TRIETILO  
GELATINA  
HIPROMELOSA 606  
SACAROSA  
TALCO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
AZUL INDIGOTINA (E-132)  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en blísteres de PVC-PVDC-Aluminio.

#### - 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 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 USP-NF (acetato succinato de hipromelosa, ambos grados), siguen monografías internas (colorantes) o son calidad Ph. Eur (el resto).

Únicamente la gelatina es de origen animal, pero se presenta documentación que garantiza la ausencia de riesgo de contaminación EEB.

#### - 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. 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 - PVC-PVDC-Aluminio - 28, 56, 84, 98, 100 y 500

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE que contiene el principio activo, DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO en la misma forma que el medicamento de referencia GENERICO - NO CONSTA. 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 las dosis de 20, 30 y 40 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 formulaciones, 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

KP-DUL-55 (597-12)

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, 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

Duloxetine 60 mg cápsulas duras gastroresistentes (Kern Pharma, S.L.). Número de lote: SP000642. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/2013. Contenido: 101.1%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastroresistentes (Eli Lilly Nederland BV). Número de lote: A944991. Caducidad: 06/2014. Contenido: 99.7%.

##### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco fueron retirados del estudio por eventos adversos, y cinco abandonaron por razones personales.

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
$C_{max}$	99.9	92.85-107.44
AUC <sub>0-t</sub>	102.5	95.57-110.01

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

KP-DUL-48 (223-12)

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, 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 (Kern Pharma, S.L.). Número de lote: SP000642. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 03/2013. Contenido: 101.1%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly Nederland BV). Número de lote: A944991. Caducidad: 06/2014. Contenido: 99.7%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 26 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En 16 ocasiones los sujetos fueron retirados debido a vómitos antes de dos veces la T<sub>max</sub> como estaba descrito en protocolo. En otras dos, abandonaron el estudio por motivos personales.

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<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 resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C <sub>max</sub>	107.9	98.58-118.19
AUC <sub>0-t</sub>	109.7	100.51-119.74

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>.

#### 4.4. 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 del estudio 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 Duloxetine Mabo 20, 30, 40 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.