



Informe Público de Evaluación

Duloxetina Aurovitas 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Duloxetina Aurovitas 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

Principio Activo

DULOXETINA

Titular de la autorización de comercialización

AUROVITAS SPAIN, S.A.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/10/2015

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

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

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Duloxetina Aurovitas 60 mg capsulas duras gastroresistentes 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

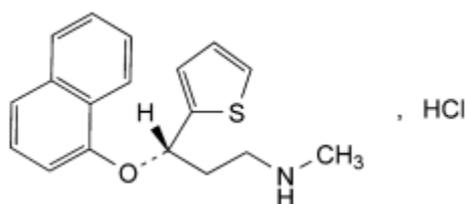
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Duloxetine hydrochloride

Nombre químico: (3S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₈H₂₀ClNOS

Masa molecular: 333,9

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.

- Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, poco soluble en agua, soluble en metanol, soluble en etanol anhidro y prácticamente insoluble en hexano. Presenta polimorfismo.

- Fabricación

La información sobre fabricación de la sustancia activa forman 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 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

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: cápsulas duras gastroresistentes, de tamaño 00+, azules y verdes, rellenas con la cantidad adecuada de pellets de color blanco a blanquecino. Las cápsulas llevan impreso 00+ sobre su parte azul y 003+, en su parte verde con tinta negra.

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO
AGUA PURIFICADA
ALCOHOL DESHIDRATADO
ALCOHOL ISOBUTILICO
AZUCAR , ESFERAS DE
AZUL FD&C 2, INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)
CITRATO DE TRIETILO
CLORURO DE METILENO
CROSPOLIDONA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
GELATINA
GOMA SHELLAC
HIDROXIPROPIL CELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION
HIPROMELOSA 2910 5MPA.S
HIPROMELOSA, FTALATO DE
ISOPROPILICO, ALCOHOL
LAURILSULFATO SODICO
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
POTASIO, HIDROXIDO DE
PROPILENGLICOL
SOLUCION FUERTE DE AMONIO
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en PVC/poliamida/Al/PVC/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. o cumplen la legislación europea 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

Excipientes de declaración obligatoria: Sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. o cumplen la legislación europea.

En el caso de las cápsulas de gelatina, ésta proviene de fabricantes que disponen de un CEP válido, emitido por el EDQM, por lo que se consideran libres de riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiiforme animal.

En el caso de la tinta de impresión utilizada para imprimir sobre las cápsulas de gelatina, el fabricante de la misma justifica que está libre de riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiiforme animal.

- 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/poliamida/Al/PVC/Al. 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/poliamida/Al/PVC/Al - 7

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/poliamida/Al/PVC/Al - 28

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura gastroresistente 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 gastroresistente 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).

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 cápsula dura que contiene pellets gastroresistentes 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

- (1) 230-10: Estudio de dosis única (60 mg) en ayunas con voluntarios sanos.
- (2) 231-10: Estudio de dosis única (60 mg) con comida con voluntarios sanos.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited, Plot Nos. 33-35, Alluri Sitaramaraju Nagar, Opp. J. P. N. Nagar, Miyapur, Hyderabad-500 049, India.

Centro analítico: AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur, Hyderabad- 500 049, 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 Aurovitas 60 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG (Aurovitas Pharma Limited, India.). Número de lote: DLSD10001. Tamaño del lote: 125.000 cápsulas. Caducidad: 03/2013. Contenido: 99.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lily S.A. Spain). Número de lote: A552520. Caducidad: 06/2011. Contenido: 97.3%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 45 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los sujetos nº 22 y 31 no se presentaron en el centro el primer día de ingreso del periodo II. El sujeto nº 23 se retiró del estudio debido a efectos adversos sufridos en el periodo II antes de la dosificación del fármaco.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.1.7. Semivida

14-15 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de duloxetine 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 paramétrico

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}	89.78	84.34-95.57
AUC _{0-t}	96.98	91.61-102.66

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 Tmax.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

231-10

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: AXIS Clinicals Limited 1-121/1, Miyapur, Hyderabad- 500 050, India

Centro analítico: Clinical Pharmacology Department APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Hyderabad - 500 090, 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 con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetine Aurovitas 60 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG (Aurovitas Pharma Limited, India.). Número de lote: DLSD10001. Tamaño del lote: 125.000 cápsulas. Caducidad: 03/2013. Contenido: 99.3%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastroresistentes (Lily S.A. Spain). Número de lote: A552520. Caducidad: 06/2011. Contenido: 97.3%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 42 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Dos sujetos no se presentaron en el centro el primer día de ingreso del periodo II. Los sujetos nº 21, 23 y 40 se retiraron del estudio debido a efectos adversos sufridos en el periodo II, y el sujeto nº 11 debido a que los acontecimientos adversos ocurrieron en el periodo I.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.2.7. Semivida

14-15 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 paramétrico

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}	95.18	88.14-102.77
AUC _{0-t}	105.93	98.80-113.57

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 Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreto, 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 hidrocloreto, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Duloxetina Aurovitas 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.