



# Informe Público de Evaluación

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

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Dulzia 30 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

DISTRQUIMICA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

16/11/2015

### 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 Dulzia 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dulzia 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreuro) 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 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. Dulzia 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 Dulzia 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> 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

DULZIA 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

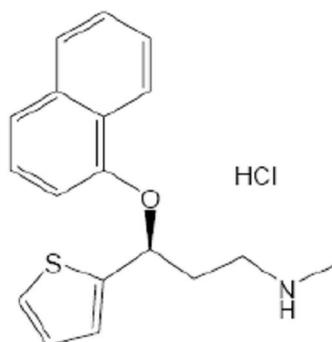
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Duloxetine hydrochloride

*Nombre químico:* (+)-(S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-aminehydrochloride

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClNOS

*Masa molecular:* 333.88

*CAS No:* [136434-34-9]

La sustancia activa, DULOXETINA, si 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 es un polvo blanco no higroscópico, relativamente soluble en agua.

#### - 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 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 la sustancia activa.

### - Estabilidad

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

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.  
Dulzia 30 mg: cápsulas con tapa de color azul opaco y cuerpo blanco opaco.

La composición cualitativa es:

DULOXETINA  
AGUA PURIFICADA  
AZUCAR, ESFERAS DE  
AZUL FD&C 2 (E-132)  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1)  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
HIPROMELOSA  
SACAROSA  
TALCO

La CÁPSULA DURA GASTRORRESISTENTE se acondicionan en blíster Al/Al y blíster PVC-PVDC/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 , excepto dióxido de titanio (E-171) y azul FD&C 2 (E-132) 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 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

Excipientes de declaración obligatoria: Sacarosa

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur, excepto dióxido de titanio (E-171) y azul FD&C 2 (E-132)

Se utiliza gelatina de origen animal Se presentan certificados en vigor TSE-CEP por lo que no hay 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 blíster Al/Al y blíster PVC-PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea.

### - 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 - 7 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad y la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Al/Al - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad y la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - Al/Al - 504 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad y la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 7 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 504 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo, duloxetina, en la misma forma de hidrocloreuro 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 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 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.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

DLN-P0-600

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma, Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá.

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 (Lab. Dr. Esteve S.A.). Número de lote: 802218. Tamaño del lote: 133.729. Caducidad: 11/2010. Contenido: 98.6%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras (Eli Lilly Nederland B.V.). Número de lote: A738264. Caducidad: 12/2012. Contenido: 100.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 26 y 75 años. Fueron tratados 32 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco sujetos fueron retirados del estudio por efectos adversos.

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

12 h (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 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
$C_{max}$	87.61	80.65-95.17
AUC <sub>0-t</sub>	87.45	81.86-93.43

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<sub>max</sub>.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

DLN-P0-601

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma, Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada.

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canadá.

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 (Lab. Dr. Esteve S.A.). Número de lote: 802218. Tamaño del lote: 1.337.290. Caducidad: 11/2010. Contenido: 98.6%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras (Eli Lilly Nederland B.V.). Número de lote: A738264. Caducidad: 12/2012. Contenido: 100.4%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 50 años. Fueron tratados 32 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron retirados del estudio por efectos adversos.

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

12 h (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 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
$C_{max}$	98.95	91.67-106.81
AUC <sub>0-t</sub>	100.91	95.44-106.68

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 hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado 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 Dulzia 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.