



# Informe Público de Evaluación

## Dutasterida Kern Pharma 0,5 mg cápsulas blandas

*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>

Dutasterida Kern Pharma 0,5 mg cápsulas blandas

### Principio Activo

DUTASTERIDA

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

30/09/2016

### 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 del medicamento genérico Dutasterida Kern 0,5 mg cápsulas blandas EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Dutasterida Kern 0,5 mg cápsulas blandas EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (dutasterida) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Avidart, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de dutasterida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dutasterida Kern 0,5 mg cápsulas blandas 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 Dutasterida Kern 0,5 mg cápsulas blandas 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

Dutasterida Kern Pharma 0,5 mg capsulas blandas contiene como principio activo DUTASTERIDA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULAS BLANDAS.

### 2.1. Sustancia Activa

#### DUTASTERIDA

Hay dos fabricantes de sustancia activa, en uno de los fabricantes la calidad se encuentra avalada por ASMF y en el otro por CEP.

#### FABRICANTE 1-CEP

Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

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

#### FABRICANTE 2-ASMF

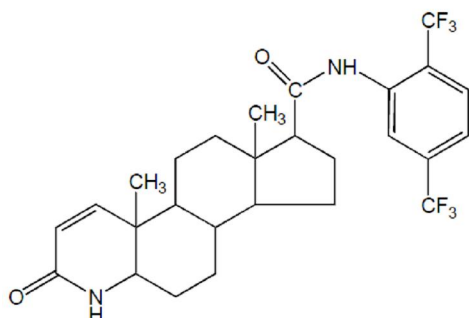
##### - Nomenclatura

I

INN: Dutasteride

Nombre químico: 17β-N-[2,5-Bis (trifluoromethyl) phenyl] Carbamoyl-4-aza-5 . androst-1-en-3-one

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa molecular: 528.53

CAS No: 164656-23-9

La sustancia activa, DUTASTERIDA, presenta monografía en Ph.Eur.

##### - Propiedades generales

DUTASTERIDA es un polvo blanco a blanquecino prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno y soluble en etanol anhidro.

##### - 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

DUTASTERIDA 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: Cápsulas de gelatina blanda, oblongas, opacas, de color amarillo, rellenas con un líquido oleoso y amarillento, sin marcas.

Las dimensiones de la cápsula son:  $19 \pm 0,8$  mm x  $6,9 \pm 0,4$  mm

La composición cualitativa es:

DUTASTERIDA  
AGUA PURIFICADA  
BUTILHIDROXITOLUENO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
GLICEROL  
LECITINA DE SOJA  
MONO Y DIGLICERIDOS DE ACIDOS GRASOS  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA

Las CÁPSULA BLANDA se acondicionan en blisters de PVC/PVDC/AL opaco.

#### - 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 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur con excepción de la lecitina y el óxido de hierro amarillo. A excepción de la gelatina, ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la gelatina se presentan certificados de ausencia de TSE.

#### - 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 blisters de Al/PVC/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 - PVC/PVDC/AL opaco - 30 y 90 cápsulas

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

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

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula blanda que contiene el principio activo dutasterida en la misma forma que el medicamento de referencia Avidart. 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 de liberación inmediata y según la guía europea %Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis 0.5 mg.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

DTD-P2-601

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithm Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor, 08038 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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Dutasterida Kern 0.5 mg cápsulas blandas EFG (Alcalá Farma for Galenicum Health S.L., España). Número de lote: TER 802-PI. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 31/05/2014. Contenido: 99.4%.

##### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Avodart 0,5 mg cápsulas blandas (GlaxoSmithKline UK Limited, UK). Número de lote: TA1343. Caducidad: 10/2015. Contenido: 99.8%.

##### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

##### 4.2.1.6. Periodo de lavado

21 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

49 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de dutasterida 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.1.10. 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
$C_{max}$	103.05	95.95-110.68
AUC <sub>0-t</sub>	96.01	92.86-99.26

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo dutasterida 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.

### 4.4. 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 dutasterida, están suficientemente demostradas. El medicamento Dutasterida Kern 0,5 mg cápsulas blandas EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.