



Informe Público de Evaluación

DULOXETINA SPI 30 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

DULOXETINA SPI 30 MG CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES EFG

Principio Activo

DULOXETINA

Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

27/08/2015

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 SPI 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Duloxetina SPI 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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. Duloxetina SPI 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 Duloxetina SPI 30 y 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes 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 SPI 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

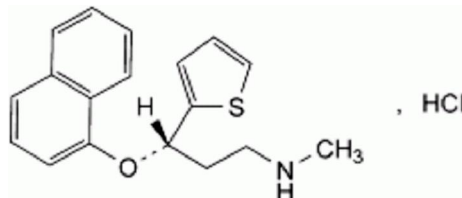
DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

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

Estructura:



CAS Number: [0136434-34-9]
Formula molecular: C₁₈H₂₀ClNOS
Masa molecular: r 333.9 g/mol

La sustancia activa, DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO, presenta monografía en Ph.Eur. (*Duloxetine hydrochloride no.2594 of the European Pharmacopeia, current edition*)

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO polvo blanco o casi blanco, muy soluble en agua, soluble en metanol, insoluble en hexano. Polvo no higroscópico.

- Fabricación y Control de la sustancia activa

Todos los aspectos de fabricación y control de LA SUSTANCIA ACTIVA están avalados por el Certificado de Idoneidad emitido por EDQM.

- Envase /cierre y Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por el 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 gastroresistentes, cuerpo de color gris opaco, impreso con %LX30+y y una tapa de color azul opaco, impresa con %LX30

La composición cualitativa es:

DULOXETINA HIDROCLORURO
AGUA PURIFICADA
ALCOHOL DESHIDRATADO
ALCOHOL ISOBUTILICO
AZUCAR , ESFERAS DE
AZUL BRILLANTE FCF (E 133, CI=42090)
CITRATO DE TRIETILO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ETANOL AL 96 POR CIENTO
GELATINA
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)
HIPROMELOSA
HIPROMELOSA, FTALATO DE
ISOPROPILICO, ALCOHOL
LAÇA SHELLAC
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
POTASIO, HIDROXIDO DE
PROPILENGLICOL
SOLUCION FUERTE DE AMONIO
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES se acondicionan en Frasco de HDPE con cierre de rosca.

- 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

Uso de excipientes especiales: no contiene

Excipientes de declaración obligatoria: sacarosa.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto alguno de los componentes de la cápsula.

La gelatina y el carbón son de origen animal. Se presentan documentación que avalen la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.

- 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 Frasco de HDPE con cierre de rosca. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Frasco - Frasco de HDPE con cierre de rosca - 28 CÁPSULAS

Val. Propuesta: 18 MESES

Val. Abrir: 6 MESES

Val. Rec.: NO PROCEDE

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura gastroresistente que contiene el principio activo duloxetine en la misma forma de hidrocloreto 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 en dosis única.

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 gastrorresistente 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

253/11

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No.02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore . 560 064 India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, 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 (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 243212. Tamaño del lote: 143.796. Caducidad: 05/2015. Contenido: 97.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, UK). Número de lote: A966958. Caducidad: 08/2014. Contenido: 99.7%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 28 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cinco

sujetos fueron eliminados por presentar vómitos, dos por razones personales y uno porque no se personó al inicio del 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 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}	99.21	91.65-107.39
AUC _{0-t}	100.44	93.76-107.59

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

254/11

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd. No.02, M.M Towers, Jakkur Plantations, Yelahanka Hobli, Bangalore . 560 064 India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area, Vasanthanagar, Bangalore . 560 052, 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 (979 Kcal totales, que consiste en 186 Kal de proteína, 538.45 Kcal de grasas y 254.54 Kcal de carbohidratos).

4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Balkanpharma, Bulgaria). Número de lote: 243212. Tamaño del lote: 143.796. Caducidad: 05/2015. Contenido: 97.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Eli Lilly, Países Bajos). Número de lote: A966958. Caducidad: 08/2014. Contenido: 99.7%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cuatro sujetos fueron eliminados por presentar vómitos y otro por una infección del tracto respiratorio.

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 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}	99.84	91.56-108.87
AUC _{0-t}	102.19	94.79-110.17

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} .

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