



# Informe Público de Evaluación

## Duloxetina Pharmacons 60 mg cápsulas duras gastroresistentes 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>

Duloxetina Pharmacons 60 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG

### Principio Activo

DULOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

PHARMACONS(ORC)

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/10/2016

### 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 de los medicamentos genéricos Duloxetina Pharmacons 30 y 60 mg cápsulas duras gastroresistentes, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Duloxetina Pharmacons 30 y 60 mg cápsulas duras gastroresistentes 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 gastroresistentes, que fue autorizado 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 Pharmacons 30 y 60 mg cápsulas duras gastroresistentes 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 Pharmacons 30 y 60 mg cápsulas duras gastroresistentes 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

Duloxetina Pharmacons 60 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

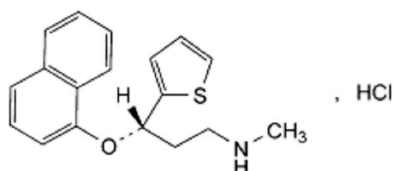
DULOXETINA, en forma de DULOXETINA HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF/la información incluida en el dossier  
Se incluye declaración DECLARACIÓN DE LA QP: para los dos lugares de fabricación de la sustancia activa

#### - Nomenclatura

INN: International non-proprietary name (INN): Duloxetine hydrochloride+Nombre químico: (+)-(S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine hydrochloride The following chemical name of intermediate DLT19 is also used in the dossier: (S)-3-(Methylamino)-1-(thiophen-2-yl)propan-1-ol;

#### Estructura:



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

Masa molecular: 333.9

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 en polvo, escasamente soluble en agua, libremente soluble en metanol, prácticamente insoluble en hexano.. La solubilidad del clorhidrato de duloxetina depende del pH.

#### - 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - 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 la sustancia

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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 duras gastrorresistentes.

Duloxetine Pharmacons 60 mg: granulado blanco a casi blanco en una cápsula dura de gelatina de tamaño 1. El cuerpo de la cápsula amarillo parduzco y la tapa azul oscuro. El cuerpo de la cápsula está impreso con 60 en negro.

La composición cuantitativa es proporcional en ambas dosificaciones.

La composición cualitativa es:

Duloxetine Pharmacons 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes. Cada cápsula contiene 60 mg de duloxetine (como hidrocloreto).

Contenido de la cápsula

Esferas de azúcar (almidón de maíz y sacarosa)

Hipromelosa 6Cp

Sacarosa

Hipromelosa ftalato

Talco (E553b)

Citrato de trietilo (E1505)

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)

Dióxido de titanio (E171)

Indigotina (E132)

Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo las cápsulas de 60 mg)

Tinta (shellac (E904),

óxido de hierro negro (E172))

Tanto la composición de la cápsula como la de la tinta están definidas.

Las cápsulas se presentan en Blisters OPA/Alu/Alu/PE

::

### - 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 son calidad Ph.Eur. excepto en algunos componentes de la cápsula de gelatina y de la tinta.

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

Se incluye la composición de las cápsulas de gelatina y de la tinta de impresión

Presentan documentación que avala 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 OPA/Alu/Alu/PE. 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:

Blister - OPA/Alu/Alu/PE - 7 y 28 COMPRIMIDOS

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura gastrorresistente que contiene el principio activo, duloxetina, en forma de duloxetina hidrocloreto en la misma forma 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 (ayunas y 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 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

(1) DLN-P3-577. PHARMACONS<sup>®</sup> Study Code 13-399: Estudio de dosis única (60 mg) en ayunas con voluntarios sanos.

(2) DLN-P3-578. PHARMACONS<sup>®</sup> Study Code 13-400: Estudio de dosis única (60 mg) con comida con voluntarios sanos.

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

DLN-P3-577. PHARMACONS<sup>®</sup> Study Code 13-399

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: inVentiv. 2500, rue Einstein Québec (Québec), Canada G1P 0A2.

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 180 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Duloxetina 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, EU). Número de lote: 1211 04 P079 0613. Tamaño del lote: 175.000 cápsulas. Caducidad: 28/10/2013. Contenido: 98%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lilly S.A., Spain, EU). Número de lote: C124863. Caducidad: 06/2015. Contenido: 102%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 44 años. Fueron tratados 32 sujetos, 25 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.

#### 4.3.1.6. 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
$C_{max}$	92.59	85.19-100.63
$AUC_{0-t}$	94.83	88.21-101.94
$AUC_{0-\infty}$	95.13	88.86-101.88

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

DLN-P3-578. PHARMACONS Study Code 13-400

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.  
Centro analítico: inVentiv. 2500, rue Einstein Québec (Québec), Canada G1P 0A2.

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 rica en grasas (entre 800 y 1000 calorías, de las cuales 250 son de carbohidratos, 150 provienen de proteínas y 500-600 de lípidos) con 180 mL de agua.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Duloxetina 0 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Pharmacons, d.d., Novo mesto, Slovenia, EU). Número de lote: 1211 04 P079 0613. Tamaño del lote: 175.000 cápsulas. Caducidad: 28/10/2013. Contenido: 98%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Cymbalta 60 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lilly S.A., Spain, EU). Número de lote: C124863. Caducidad: 06/2015. Contenido: 102%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 32 sujetos, 27 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.

##### 4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

##### 4.3.2.7. Semivida

10 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
$C_{max}$	100.86	91.91-110.67
$AUC_{0-t}$	99.75	91.78-108.40
$AUC_{0-\infty}$	99.72	91.85-108.27

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