



# Informe Público de Evaluación

## Pramipexol Apertos 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada 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>

Pramipexol Apertos 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### Principio Activo

PRAMIPEXOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

04/07/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

## 1. Resumen

Se solicitan por procedimiento nacional genéricos para Pramipexol Apertos 0.26, 1.05 y 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pramipexol Apertos 0.26, 1.05 y 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pramipexol) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Mirapexin comprimidos de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de Pramipexol, en forma de pramipexol dihidrocloruro monohidrato, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Pramipexol Apertos 0.26, 1.05 y 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Pramipexol Apertos 0.26, 1.05 y 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Pramipexol Apertos 0.26, 1.05, 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG contiene como principio activo PRAMIPEXOL, en forma de PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO, presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

PRAMIPEXOL, en forma de PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO

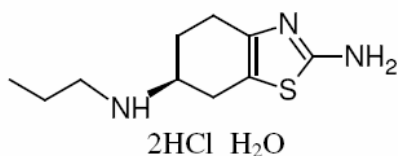
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Pramipexole dihydrochloride monohydrate

Nombre químico: (6S)-6-N-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine dihydrochloride monohydrate.

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S·H<sub>2</sub>O

Masa molecular: 302.3 g/mol

CAS No: 191217-81-9

La sustancia activa, PRAMIPEXOL, en forma de PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO 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 o su última versión.

### **-Propiedades generales**

PRAMIPEXOL, en forma de PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO es un polvo cristalino blanco, libremente soluble en agua, soluble en metanol e insoluble en etanol y cloruro de metileno

### **-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**

PRAMIPEXOL, en forma de PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO 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**

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. / 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:

La composición cualitativa es:  
PRAMIPEXOL DIHIDROCLORURO MONOHIDRATO  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO  
HIPROMELOSA  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en AI/OPA/PVC/AI.

### **-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 suficiente 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

Ninguno de los excipientes es de origen animal 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 AI/OPA/PVC/AI. 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 - AI/OPA/PVC/AI - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No Procede

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo, Pramipexol, en la misma sal que el medicamento de referencia Mirapexin comprimidos de liberación prolongada. 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 prolongada y según la guía europea Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (CPMP/EWP/280/96 Corr\*), el solicitante debe demostrar equivalencia en ayunas, con comida y en estado estacionario. Además por ser una forma farmacéutica monoparticular se debe presentar un estudio en dosis única con cada dosis, salvo que se realice un diseño de “bracketing” donde se investigan los extremos. Desviaciones de esta norma es posible en caso de problemas de tolerabilidad o seguridad. Con el dossier original, el solicitante realizó tres estudios de bioequivalencia con las dosis de 0.52 y 3.15 mg y no había realizado estudios con la dosis de 0.26 mg. Finalmente se adjuntó un estudio en dosis única en ayunas con la dosis de 0.26 mg.

#### 4.2. Exención

Aunque se trata de comprimidos de liberación prolongada con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional/excipientes constantes, 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, es necesario presentar un estudio con cada dosis salvo que se realice una aproximación por “bracketing”.

La evidencia de bioequivalencia con comida, en ayunas y en estado estacionario obtenida con las dosis de 0.52 mg y 3.15 mg es extrapolable a las dosis de 1.05, 1.57, 2.1, y 2.62 mg, pero no lo es para la dosis de 0.26 mg para la cual se requiere un estudio por separado. Al aportar el estudio con la dosis de 0.26 mg y concluir bioequivalencia, todas las dosis son autorizables.

#### 4.3. Estudios Clínicos

Dosis única en ayunas con la dosis de 0.52 mg.  
Dosis única con comida con la dosis de 0.52 mg.  
Dosis múltiple con 0.52 mg y 3.15 mg y una fase de escalada de dosis.  
Dosis única en ayunas con la dosis de 0.26 mg.

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

PRA-BESD-03-ITQ/11. Dosis única en ayunas.

#### **4.3.1.1. Centro clínico y analítico**

Centro clínico: Institutia Medico-Sanitara Publica, Clinical Hospital of the Ministry of Health of Moldavian Republic, Chisinau, Puskin Str. 51 - The Republic of Moldavia.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl, 52 Sabinelor St., 050853-Bucharest, Romania.

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**

Pramipexol Apertos 0.52 mg comprimidos de liberación prolongada EFG en la forma farmacéutica comprimido de liberación prolongada (Ferrer Internacional S.A. España). Número de lote: I3774E0I33AI. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2012. Contenido: 96.6%

#### **4.3.1.4. Formulación de referencia**

SIFROL 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 004573. Caducidad: 06/2012. Contenido: 96.2%

#### **4.3.1.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 48 años. Fueron tratados 31 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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**

13 días.

#### **4.3.1.7. Semivida**

8 h.

#### **4.3.1.8. Método analítico**

Para la determinación de pramipexol 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub>   | 92.49            | 84.20-101.60           |
| AUC <sub>0-t</sub> | 93.11            | 86.87-99.79            |

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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 relevante en T<sub>max</sub>.

### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

PRA-BEFI-04-ITQ/11. Dosis única comida.

#### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Institutia Medico-Sanitara Publica, Clinical Hospital of the Ministry of Health of Moldavian Republic, Chisinau, Puskin Str. 51 - The Republic of Moldavi.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl, 52 Sabinelor St., 050853-Bucharest, Romania.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan certificados de los informes de monitorización y auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades regulatorias 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 y altamente calórica con 240 ml de agua.

#### **4.3.2.3. Formulación del test**

Pramipexol Apertos 0.52 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Ferrer Internacional S.A. España). Número de lote: I3774E0I33AI. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2012. Contenido: 96.6%

#### **4.3.2.4. Formulación de referencia**

SIFROL 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 004573. Caducidad: 06/2012. Contenido: 96.2%

#### **4.3.2.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 40 años. Fueron tratados 31 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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**

8 h.

#### **4.3.2.8. Método analítico**

Para la determinación de pramipexol 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 cálculo 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 |
|--------|------------------|------------------------|
| Cmax   | 87.58            | 83.93-91.39            |
| AUC0-t | 86.72            | 81.99-91.73            |

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax 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.

### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

PRA-BEMD-07-ITQ/11. Dosis múltiple

#### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: 3S-Pharmacological Consultation & Res. Srl , 52 Sabinelor St. 050853 Bucharest, Romania , located in Cumparatura, Suceava County, Romania

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl, 52 Sabinelor St., 050853-Bucharest, Romania.

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.

#### 4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio abierto, aleatorizado, cruzado de 2 tratamientos, dos secuencias y dos periodos en ayunas con 240 mL de agua y con un escalado de dosis durante los próximos 24 días donde se comparan las dosis de 0.52 mg (días 4-13) y 3.15 mg (días 25-34) en estado estacionario.

- Día 1-3: Sifrol 0.26 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 3 días consecutivos.
- Día 4-13: Pramipexol XR 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (test) o Sifrol 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 5 días consecutivos. Luego se le pasó al otro tratamiento en el día 9. Se calcula es estado estacionario con esta dosis.
- Día 14-16: Sifrol 1.05 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 3 días consecutivos
- Día 17-19: Sifrol 1.57 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 3 días consecutivos
- Día 20-24: Sifrol 2.10 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 5 días consecutivos

Día 25-34: Pramipexol XR 3.15 mg comprimidos liberación prolongada (test) o Sifrol 3.15 mg comprimidos liberación prolongada (referencia) durante 5 días consecutivos. Luego se le pasó al otro tratamiento en el día 30. Se calcula es estado estacionario con esta dosis.

#### 4.3.3.3. Formulación del test

1: PRAMIPEXOL XR 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (Ferrer Internacional S.A. España).  
Número de lote: I3774E0I33AI. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2012. Contenido: 96.6%.

2: PRAMIPEXOL XR 3.15 mg comprimidos liberación prolongada (Ferrer Internacional S.A. España). Número de lote: 137A4E0147A1. Tamaño del lote: 60.000. Caducidad: 07/2012. Contenido: 102.5%

#### **4.3.3.4. Formulación de referencia**

SIFROL 0.52 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 105485. Caducidad: 07/2014. Contenido: 96.2%.

SIFROL 3.15 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 007407A. Caducidad: 11/2012. Contenido: 100.0%.

SIFROL 0.26 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 201793. Caducidad: 01/2015. Contenido: 95.2%.

SIFROL 1.05 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 104117. Caducidad: 05/2014. Contenido: 95.1%.

SIFROL 1.57mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 006870. Caducidad: 10/2013. Contenido: 97.5%.

SIFROL 2.10 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 102276. Caducidad: 02/2013. Contenido: 99.8%.

#### **4.3.3.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 52 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

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

#### **4.3.3.6. Periodo de lavado**

5 días de periodo de lavado activo.

#### **4.3.3.7. Semivida**

8 h.

#### **4.3.3.8. Método analítico**

Para la determinación de pramipexol 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).

#### **4.3.3.9. Análisis farmacocinético**

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

#### 4.3.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se cálculo 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de pramipexol 0.52 mg se muestran en la siguiente tabla:

|                                | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|--------------------------------|------------------|------------------------|
| C <sub>max</sub> <sub>SS</sub> | 89.28            | 86.13-92.55            |
| C <sub>min</sub> <sub>SS</sub> | 95.72            | 88.03-104.10           |
| AUC <sub>0-τ</sub>             | 92.52            | 8838-96.86             |

Los resultados del análisis estadístico de pramipexol 3.15 mg se muestran en la siguiente tabla:

|                                | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|--------------------------------|------------------|------------------------|
| C <sub>max</sub> <sub>SS</sub> | 99.19            | 93.66-105.05           |
| C <sub>min</sub> <sub>SS</sub> | 92.41            | 83.90-101.79           |
| AUC <sub>0-τ</sub>             | 98.42            | 93.57-103.52           |

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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>.

#### 4.3.4. Código del nuevo Estudio de Bioequivalencia aportado:

PRA-BESD-18-ITQ/12: Dosis única ayunas dosis 0.26 mg

##### 4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Institutia Medico-Sanitara Publica, Clinical Hospital of the Ministry of Health of Moldavian Republic, Chisinau, Puskin Str. 51 - The Republic of Moldavia.

Centro analítico: Analytical Laboratory of Pharma Serv International Srl, 52 Sabinelor St., 050853-Bucharest, Romania.

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.

##### 4.3.4.2. Diseño del estudio

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

#### 4.3.4.3. Formulación del test

Pramipexol Apertos 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Ferrer Internacional S.A. España). Número de lote: 1376580152A1. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2012. Contenido: 99.7%

#### 4.3.4.4. Formulación de referencia

SIFROL 0.26 mg comprimidos liberación prolongada (Boehringer Ingelheim, Germany). Número de lote: 201793. Caducidad: 01/2015. Contenido: 95.2%.

#### 4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 54 años. Fueron tratados 40 sujetos en el primer periodo y 39 en el segundo dado que un sujeto retiró su consentimiento. 39 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

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

#### 4.3.4.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.4.7. Semivida

8 h.

#### 4.3.4.8. Método analítico

Para la determinación de pramipexol 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).

#### 4.3.4.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.4.10. Análisis estadístico paramétrico

Se cálculo 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 <sub>max</sub>   | 114.41           | 107.52-121.74          |
| AUC <sub>0-t</sub> | 102.11           | 96.14-108.45           |

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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>.

#### **4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad**

La eficacia y seguridad del principio activo Pramipexol, en forma de pramipexol dihidrocloruro monohidrato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño 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 Pramipexol, en forma de pramipexol dihidrocloruro monohidrato, está suficientemente demostrada. Los medicamentos Pramipexol Apertos 0.26, 1.05 y 2.1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG han presentado estudios que demuestran la bioequivalencia con el medicamento de referencia a la dosis solicitada. Por tanto, se recomienda su autorización.