



# Informe Público de Evaluación

## Pregabalina Apotex 25 mg cápsulas duras 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>

Pregabalina Apotex 25 mg cápsulas duras EFG

### Principio Activo

PREGABALINA

### Titular de la autorización de comercialización

APOTEX EUROPE B.V.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

06/11/2014

### 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. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Pregabalina Apotex 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Apotex 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pregabalina) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Lyrica 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de pregabalina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Pregabalina Apotex 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG se solicitan como medicamento genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los 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 Pregabalina Apotex 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Pregabalina Apotex 25 mg cápsulas duras EFG contiene como principio activo PREGABALINA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

#### PREGABALINA

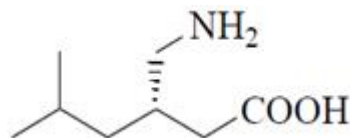
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

INN: Pregabalina

Nombre químico: S-(+)-3-Aminomethyl-5-methylhexanoic acid

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masa molecular: 159.23g.mol<sup>-1</sup>

CAS No: 148553-50-82

La sustancia activa, PREGABALINA, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

PREGABALINA es un polvo blanco o casi blanco, fácilmente soluble en agua en tanto en medios ácidos como alcalinos.

### - 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

PREGABALINA 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 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 de gelatina.

25mg: de color blanco opaco, marcadas con  $\mathbb{A}$ PO+y  $\mathbb{R}$ 25+en tinta negra.

75 mg: con cuerpo blanco opaco y tapa naranja opaco, marcadas con  $\mathbb{A}$ PO+y  $\mathbb{R}$ 75+en tinta negra.

150 mg: con cuerpo y tapa blanco opaco, marcadas con  $\mathbb{A}$ PO+y  $\mathbb{R}$ 150+en tinta negra.

300 mg: con cuerpo blanco opaco y tapa naranja opaco, marcada con  $\mathbb{A}$ PO+y  $\mathbb{R}$ 300+en tinta negra

La composición cualitativa es:

PREGABALINA

AGUA PURIFICADA

ALCOHOL DESHIDRATADO

ALMIDON DE MAIZ

BUTANOL

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

GELATINA

ISOPROPILICO, ALCOHOL

LACA SHELLAC

LACTOSA MONOHIDRATO  
LAURILSULFATO SODICO  
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)  
POTASIO, HIDROXIDO DE  
PROPILENGLICOL  
SOLUCION FUERTE DE AMONIO  
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en PVC-Aluminio.

#### - 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 aplica.

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Los excipientes de origen animal son lactosa y las cápsulas de gelatina, ambos han sido obtenidos de forma que cumplen las directivas para minimizar el riesgo 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 PVC-Aluminio. 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-Aluminio - 28 cápsulas duras

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - PVC-Aluminio - 56 cápsulas duras

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura que contiene el principio activo pregabalina en la misma forma que el medicamento de referencia Lyrica. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (pregabalina) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (cápsulas duras).

### 4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

#### 4.2.1. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, para realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

**Características del principio activo:**

Margen terapéutico: Pregabalina no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a  $37\pm 1^\circ\text{C}$  y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL al pH del fluido gastro-intestinal.

Pregabalina. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 300 mg

Contenido de los comprimidos: 25, 75, 150 y 300 mg.

$pK_{a1} = 4.2$  y  $pK_{a2} = 10.6$ .

La solubilidad de pregabalina se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Código de estudio: ARI/02/PRT/574/A

No se aporta protocolo del estudio de solubilidad, se aporta una caracterización de la sustancia activa como parte del desarrollo farmacéutico.

Fecha de aprobación del estudio: 09/08/2010

Centro: Analytical Research and Development (ARD) Apotex Research Private Limited, Plot no. 1 & 2, Bommasandra Industrial Area, 4th Phase, Jigani Link Road, Bangalore - 560 099, India

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs se aporta en la parte de calidad.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se demuestra que la pregabalina es altamente soluble, puesto que para disolver la dosis máxima de 300 mg dentro del rango de pHs de 1.2-7.5, se necesitan 9.68 mL, valor que está muy por debajo de los 250 mL requeridos.

Se aportan datos de estabilidad de pregabalina a distintos pHs:

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que la pregabalina es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Según se describe en la ficha técnica del innovador la biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es del 90% y es independiente de la dosis. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada.

Por ambos motivos se considera que pregabalina es una molécula altamente permeable.

**Características de la forma farmacéutica:**

Composición y excipientes:

Los excipientes tanto del medicamento test como del de referencia son: lactosa monohidrato, almidón de maíz y talco y se encuentran en cantidades muy semejantes.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a  $37^\circ\text{C}$ , en un volumen de 900 ml y a pHs 1.0, 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20, 30 y 45 min.

Fecha de estudio: 04/12/2014.

Centro: Analytical Research and Development (ARD) Apotex Research Private Limited, Plot no. 1 & 2, Bommasandra Industrial Area, 4th Phase, Jigani Link Road, Bangalore - 560 099, India

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes del producto test y referencia).

Los perfiles de disolución realizados entre el test y la referencia son semejantes debido a que se disuelve en 15 minutos más del 85% a pH 1.2, 1.4, 4.5 y 6.8.

**Dosis 300 mg:**

Pregabalina Apotex 300 mg cápsulas: Número de lote: KW3901. Fecha fabricación: 06/2014. Fecha caducidad: 05/2016. Contenido: 100.2%.

Pregabalina Apotex 300 mg cápsulas: Número de lote: KW3900. Fecha fabricación: 06/2014. Fecha caducidad: 05/2016. Contenido: 101.0%.

Lyrica 300 mg cápsulas: Número de lote: 0787062U. Fecha de caducidad: 05/2015. Contenido: 100.1%

Lyrica 300 mg cápsulas: Número de lote: J84777. Fecha de caducidad: 06/2017. Contenido: 100.9%

**Dosis 150 mg:**

Pregabalina Apotex 150 mg cápsulas: Número de lote: KN9071. Fecha fabricación: 08/2013. Fecha caducidad: 07/2015. Contenido: 103.6%.

Pregabalina Apotex 150 mg cápsulas: Número de lote: KN9027. Fecha fabricación: 08/2013. Fecha caducidad: 07/2015. Contenido: 101.4%.

Lyrica 150 mg cápsulas: Número de lote: 0729062 U. Fecha caducidad: 05/2015. Contenido: 101.3%.

Lyrica 150 mg cápsulas: Número de lote: J80691. Fecha caducidad: 07/2017. Contenido: 99.1%.

**Dosis 75 mg:**

Pregabalina Apotex 75 mg cápsulas: Número de lote: KN9046. Fecha fabricación: 10/2013. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 101.2%.

Pregabalina Apotex 75 mg cápsulas: Número de lote: KN9038. Fecha fabricación: 08/2013. Fecha caducidad: 07/2015. Contenido: 102.2%.

Lyrica 75 mg cápsulas: Número de lote: 0893022 U. Fecha de caducidad: 01/2015. Contenido: 100.4%.

Lyrica 75 mg cápsulas: Número de lote: J75325. Fecha de caducidad: 06/2017. Contenido: 99.7%.

**Dosis 25 mg:**

Pregabalina Apotex 25 mg cápsulas: Número de lote: KW7413. Fecha fabricación: 10/2013. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 101.4%.

Pregabalina Apotex 25 mg cápsulas: Número de lote: KN8925. Fecha fabricación: 01/2014. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 102.1%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: 0681052 U. Fecha caducidad: 04/2015. Contenido: 100.3%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: J47411. Fecha caducidad: 03/2017. Contenido: 100.2%.

### 4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo pregabalina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 pregabalina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Pregabalina Apotex 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.