



Informe Público de Evaluación

Pregabalina Normon 300 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos (1)

Pregabalina Normon 300 mg cápsulas duras EFG

Principio Activo

PREGABALINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/10/2014

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

(1) 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 Normon 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Normon 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg 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 Normon 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg 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 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 Normon 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Pregabalina NORMON 300 mg capsulas duras EFG contiene como principio activo PREGABALINA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

PREGABALINA

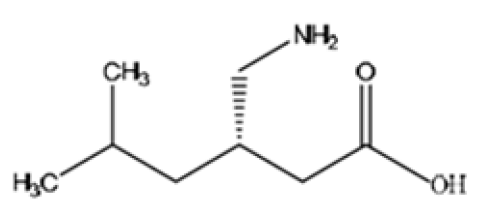
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Pregabalin

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

Estructura:



Fórmula molecular: C₈H₁₇NO₂
Masa molecular: 159,23
CAS No: 148553-50-8

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

- Propiedades generales

PREGABALINA es un polvo cristalino blanco o blanquecino, no higroscópico, bastante soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en acetona e isopropanol.

- 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 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.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Pregabalina NORMON 300 mg se presenta en forma de cápsula dura de color blanco/granate de tamaño n° 0 conteniendo polvo blanco o casi blanco.

La composición cualitativa es:

PREGABALINA
ALMIDON DE MAIZ
DIOXIDO DE TITANIO (E-171)

ERITROSINA (E 127)
GELATINA
INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132)
LACTOSA MONOHIDRATO
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en blister de Al/Al-Poliamida-PVC y BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60.

- 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

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y los habituales para esta forma farmacéutica.

Se presenta declaración de ausencia de 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 blister Al/Al-Poliamida-PVC y BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60. 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:

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

**Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios**

Blister - BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60 - 56 CÁPSULAS DURAS
Val. Propuesta: 18 meses
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - Al/Al-Poliamida-PVC - 56 CÁPSULAS DURAS
Val. Propuesta: 18 meses
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60 - 100 CÁPSULAS DURAS
Val. Propuesta: 18 meses
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C

Blister - Al/Al-Poliamida-PVC - 100 CÁPSULAS DURAS
Val. Propuesta: 18 meses
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, y 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 de cualquier fluido gastro-intestinal.

Pregabalina. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 300 mg

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

pKa1= 4.2 y pKa2= 10.6.

Se presenta el certificado del cumplimiento de GMPs.

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: 13/NOR.006

Fecha de aprobación del protocolo: 15/03/2013

Centro:Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de realización: 22/03/2013-26/04/2013

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión.

Estabilidad de la pregabalina de 96 horas a temperatura ambiente, 48 horas en el inyector.

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

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 6.8), la solubilidad de pregabalina es de 35.8 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (300 mg/ 250 mL=1.2 mg/mL).

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 del medicamento de referencia y del test son: lactosa monohidrato, almidón de maíz y talco siendo las cantidades muy similares.

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

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución I (cestillos), a 100 rpm (por tratarse de cápsulas), a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.4 (control de calidad), 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 7.5, 15, 22.5, y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: 12/NOR.030

Centro: Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.

Fecha de aprobación del protocolo: 17/07/2013

Fechas de la parte experimental: 18/07/2013-07/10/2013

Validación: Rango calibración: 20.0 µg/ml-400.0 µg/ml. Linearidad, exactitud y precisión.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Dosis 300 mg:

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

Pregabalina Normon 300 mg cápsulas: Números de lote: GAL113. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2016. Contenido: 100.5 %.

Pregabalina Normon 300 mg cápsulas: Números de lote: GAL313. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 97.3 %.

Lyrca 300 mg cápsulas: Números de lote: 0671112S. Fecha de caducidad: 09/2015. Contenido: 98.5%.

Lyrca 300 mg cápsulas: Números de lote: 0655102S. Fecha de caducidad: 09/2015. Contenido: 99.7%.

Dosis de 200 mg:

Pregabalina Normon 200 mg cápsulas: Números de lote: GAL113. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 99.2 %.

Pregabalina Normon 200 mg cápsulas: Números de lote: GAL213. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 250.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 99.7 %.

Lyrca 200 mg cápsulas: Números de lote: G31246P. Fecha caducidad: 11/2015. Contenido: 101.3%.

Lyrca 200 mg cápsulas: Números de lote: 0570122P. Fecha caducidad: 11/2015. Contenido: 101.2%

Dosis 150 mg:

Pregabalina Normon 150 mg cápsulas: Números de lote: GAL113. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 97.7 %.

Pregabalina Normon 150 mg cápsulas: Números de lote: GAL213. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 98.5 %.

Lyrca 150 mg cápsulas: Números de lote: 0409122S. Fecha caducidad: 11/2015. Contenido: 98.9%.

Lyrca 150 mg cápsulas: Números de lote: 0065013S. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 100.3%.

Dosis 100 mg:

Pregabalina Normon 100 mg cápsulas: Números de lote: GAL113. Fecha fabricación: 12/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 500.000 cápsulas. Fecha caducidad: 12/2016. Contenido: 98.9 %.

Pregabalina Normon 100 mg cápsulas: Números de lote: GAL213. Fecha fabricación: 12/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 500.000 cápsulas. Fecha caducidad: 12/2016. Contenido: 100.8. %.

Lyrica 100 mg cápsulas: Números de lote: 0959092P. Fecha caducidad: 08/2015. Contenido: 100.5%.

Lyrica 100 mg cápsulas: Números de lote: G31231P. Fecha caducidad: 11/2015. Contenido: 99.7%.

Dosis 75 mg:

Pregabalina Normon 75 mg cápsulas: Números de lote: GAL213. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 100.6 %.

Pregabalina Normon 75 mg cápsulas: Números de lote: GAL313. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 99.9. %.

Lyrica 75 mg cápsulas: Números de lote: 0475122S. Fecha caducidad: 11/2015. Contenido: 100.1%

Lyrica 75 mg cápsulas: Números de lote: 0001013S. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 97.7%

Dosis 50 mg:

Pregabalina Normon 50 mg cápsulas: Número de lote: GAL213. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 500.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 102.9. %.

Pregabalina Normon 50 mg cápsulas: Número de lote: GAL313. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 500.000 cápsulas. Fecha caducidad: 11/2016. Contenido: 101.6. %.

Lyrica 50 mg cápsulas: Número de lote: 0010013P. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 98.6%.

Lyrica 50 mg cápsulas: Número de lote: G84090P. Fecha caducidad: 03/2015. Contenido: 100.2%.

Dosis 25 mg:

Pregabalina Normon 25 mg cápsulas: Número de lote: GAL113. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2016. Contenido: 99.2%.

Pregabalina Normon 25 mg cápsulas: Número de lote: GAL213. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 100.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 100.000 y 1.000.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2016. Contenido: 102.9%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: 0599122S. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 99.3%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: 0057013S. Fecha caducidad: 12/2015. Contenido: 98.1%.

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 Normon 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.