



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

REF. PTE. AUTORIZACIÓN

Informe Público de Evaluación

Pregabalina Juste 75 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 Juste 75 mg cápsulas duras EFG

Principio Activo

PREGABALINA

Titular de la autorización de comercialización

JUSTE, S.A.Q.F.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

04/05/2015

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 Juste 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Juste 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 Juste 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras 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 Pregabalina Juste 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 JUSTE 75 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

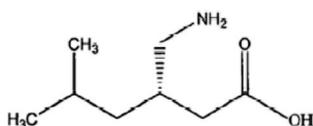
INN: Pregabalin, Pregabalina, Pregabaline,

Nombre químico: 3-(Aminomethyl)-5-methyl-(3S)-Hexanoic acid

IUPAC Name: (3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

CAS number: 148553-50-8

Estructura:



Fórmula molecular: C₈H₁₇NO₂

Masa molecular: 159.23

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

- Propiedades generales

PREGABALINA es un polvo blanco cristalino no higroscópico, soluble en tampón acuoso pH 2, relativamente soluble a los demás pHs.

- 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 las 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: Cápsula dura. De color rojo y gris, marcada con %5+en el cuerpo.

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Talco

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro

Las cápsulas de 75 y 300mg también contienen óxido de hierro rojo y amarillo.

Tinta de impresión:

Laca Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Hidróxido amónico al 28%

Las CÁPSULA DURA 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. (excepto el óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo, que cumplen la directiva 2008/128/EC) 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 compromiso de validar con lotes industriales 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. (excepto el óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo, que cumplen la directiva 2008/128/EC). Se utiliza gelatina de origen animal. Se presentan certificados en vigor TSE-CEP 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 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 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 - PVC-Aluminio - 56 cápsulas

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC-Aluminio - 100 CÁPSULAS
Val. Propuesta: 2 AÑOS
Val. Abrir: NO PROCEDE
Val. Rec.: NO PROCEDE
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

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.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea %Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis 300 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 300 mg es extrapolable a las dosis de 75 y 150 mg, ya que se trata de cápsulas duras 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. Sin embargo, como no es proporcional para la dosis de 25 mg, también presentan una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico tanto para la dosis de 25 mg como para el resto.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LBS-024-13

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: LifeSan Clinical Research. Centaur House, Near Hotel Grand Hyatt, Santacruz [East], Mumbai, 400055, India

Centro analítico: LifeSan Clinical Research. Centaur House, Near Hotel Grand Hyatt, Santacruz [East], Mumbai, 400055, 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

Pregabalina 300 mg cápsulas duras (Zentiva k.s., Lüleburgaz, Turquía). Número de lote: P01062013. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad (re-test): 12/2013. Contenido: 101.3%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Lyrica 300 mg cápsulas duras (Pfizer Limited, Sandwich, Kent, U.K.). Número de lote: G14326D. Caducidad: 01/2016. Contenido: 97.15%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 20 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 20 sujetos, 19 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado por efectos adversos. 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

6.3 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de pregabalina 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}	111.39	103.51-119.87
AUC_{0-t}	101.44	98.49-104.48

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. Estudios in vitro

De acuerdo con la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), se justifica que pregabalina no es 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. Se trata de un producto con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

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 1.5, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención para fármacos de clase I basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

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. Lo hacen con el API de dos fabricantes. 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 pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. 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 los mismos: lactosa monohidrato, almidón de maíz y talco.

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°C , en un volumen de 900 ml y a pH 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.

Dosis 300 mg:

Pregabalina 300 mg cápsulas: Números de lote: P01062013. Fecha fabricación: 06/2013. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Fecha caducidad: 06/2015. Contenido: 101.3 %.

Pregabalina 300 mg cápsulas: Números de lote: P02092013. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 98.76 %.

Lyrica 300 mg cápsulas: Números de lote: L18532. Fecha de caducidad: 10/2017. Contenido: 101.43%.

Lyrica 300 mg cápsulas: Números de lote: J71957. Fecha de caducidad: 08/2017. Contenido: 102.03%.

Dosis 150 mg:

Pregabalina 150 mg cápsulas: Números de lote: P01062013. Fecha fabricación: 06/2013. Tamaño lote: 165.000 cápsulas. Fecha caducidad: 06/2015. Contenido: 99.3 %.

Pregabalina 150 mg cápsulas: Números de lote: P02092013. Fecha fabricación: 09/2013. **Tamaño lote:** 165.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 100.26%.

Lyrica 150 mg cápsulas: Números de lote: J74330. Fecha de caducidad: 09/2017. Contenido: 98.43%.

Lyrica 150 mg cápsulas: Números de lote: J87268. Fecha de caducidad: 07/2017. Contenido: 100.33%.

Dosis 75 mg:

Pregabalina 75 mg cápsulas: Números de lote: P01062013. Fecha fabricación: 06/2013. Tamaño lote: 330.000 cápsulas. Fecha caducidad: 06/2015. Contenido: 98.8 %.

Pregabalina 75 mg cápsulas: Números de lote: P02092013. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 330.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 100.6 %.

Lyrica 75 mg cápsulas: Números de lote: L06422. Fecha de caducidad: 06/2016. Contenido: 100.52%.

Lyrica 75 mg cápsulas: Números de lote: J47599. Fecha de caducidad: 09/2017. Contenido: 100.71%.

Dosis 25 mg:

Pregabalina 25 mg cápsulas: Números de lote: P01082013. Fecha fabricación: 08/2013. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Fecha caducidad: 08/2015. Contenido: 99.2 %.

Pregabalina 25 mg cápsulas: Números de lote: P02092013. Fecha fabricación: 09/2013. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Fecha caducidad: 09/2015. Contenido: 103.6 %.

Lyrica 25 mg cápsulas: Números de lote: L18395. Fecha de caducidad: 10/2017. Contenido: 100.16%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Números de lote: L18390. Fecha de caducidad: 09/2017. Contenido: 102.4%.

4.4. **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 diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio 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 pregabalina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Pregabalina Pensa 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.