



# Informe Público de Evaluación

## Pregabalina Aldal 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Pregabalina Aldal 75 mg cápsulas duras EFG

### Principio Activo

PREGABALINA

### Titular de la autorización de comercialización

ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/04/2015

### 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 Pregabalina Aldal 75 y 150 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Aldal 75 y 150 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 75 y 150 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 Aldal 75 y 150 mg cápsulas duras EFG se solicita como medicamento genérico 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 Aldal 75 y 150 mg cápsulas duras EFG 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

Pregabalina Aldal 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

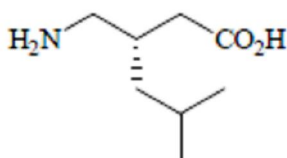
#### - Nomenclatura

INN: Pregabalin

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

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

Structural formula



Molecular formula

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Molecular weight

159.2

CAS No: 148553-50-8

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

#### - Propiedades generales

PREGABALINA es un polvo cristalino blanco o casi blanco, no higroscópico, soluble en tampón acuoso a pH 2, moderadamente 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:

Pregabalina Aldal 75 mg cápsulas duras: cápsulas duras de gelatina, tamaño 4, tapa de color rojo-marrón opaco y cuerpo de color blanco opaco impresas en negro con un 75 mg±. Contenido de las cápsulas: polvo blanco o blanquecino.

La composición cualitativa es:

*Contenido de la cápsula:*

PREGABALINA  
ALMIDON DE MAIZ  
TALCO  
LACTOSA MONOHIDRATO

*Capsula de gelatina (75 mg)*

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
GELATINA  
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)

*Tinta de impresión (en cápsulas de 75 mg):*

SHELLAC (E 904)  
ÓXIDO DE HIERRO NEGRO (E172)  
PROPILENGLICOL  
SOLUCIÓN DE AMONIACO, CONCENTRADA AL 28%

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en PVC-PVDC-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, salvo el óxido de hierro negro que cumple con la directiva EU 231/2012, 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, salvo el óxido de hierro negro que cumple con la directiva EU 231/2012

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-PVDC-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-PVDC-Aluminio - 56/100 capsulas

Val. Propuesta: 18 meses

Cond. Conservación: Inferior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

## **3. Datos no Clínicos**

El solicitante presenta una 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 de 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 aunque 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 los perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares a los 3 pHs analizados a 50 rpm.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

PRE-BIO-01-13. 2013-000845-38

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: MTZ Clinical Research Sp. z o.o. Pawi\_skiego 5 Str. 02-106 Varsovia, Polonia.

Centro analítico: Anapharm Europe,S.L.U. C/ Encuny 22, Barcelona, España.

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 (Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A., Polonia). Número de lote: 270213. Tamaño del lote: 105.000. Caducidad: 09/2013. Contenido: 99.0%.

##### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Lyrica 300 mg cápsulas duras (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.). Número de lote: 0720092 D. Caducidad: 08/2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 26 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 26 sujetos, 25 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
$C_{max}$	97.42	90.82-104.51
AUC <sub>0-t</sub>	101.17	99.31-103.07

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<sub>max</sub>.

#### 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 Aldal 75 y 150 mg cápsulas duras EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.