



Informe Público de Evaluación

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

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Pregabalina Combix 25 mg cápsulas duras EFG

Principio Activo

PREGABALINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

25/08/2015

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 del medicamento genérico Pregabalina Combix 25 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Combix 25 mg cápsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pregabalina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Lyrica 25 mg cápsulas duras, que fue autorizado 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 Combix 25 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 Combix 25 mg cápsulas duras EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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 Combix 25 mg capsulas duras EFG contiene como principio activo PREGABALINA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

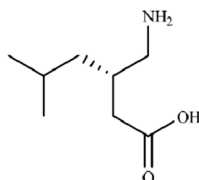
PREGABALINA

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

- Nomenclatura

INN: Pregabalina
Nombre químico: (3S)-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 blanco a blanquecino, bastante soluble en agua.

- 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

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: Capsulas duras del número 4, con tapa y cuerpo de color blanco opaco, con la marca 865+impresa en tinta negra en la tapa, que contienen un polvo blanco o blanquecino

La composición cualitativa es:

Almidón de maíz pregelatinizado

Talco

- Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio

Agua purificada

- Tinta de impresión:

Laca Shellac (E904)

Alcohol deshidratado (E1510)

Alcohol isopropílico

Alcohol butílico

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

Hidróxido de potasio (E525)

Hidróxido amónico (E527)

Agua purificada

La función de los excipientes está descrita y sus concentraciones son adecuadas para la vía de administración propuesta.

La composición de excipientes del medicamento innovador contiene lactosa además de almidón de maíz y

Las cápsulas se presentan en blister de 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. La sustancia activa se considera de alta solubilidad según la clasificación BCS. Han establecido unos límites para el tamaño de partícula que consideran óptimos

Los excipientes utilizados son calidad Farmacopea 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

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación. El almidón pregelatinizado es de maíz y no es necesario que se declare en el punto 2 de la ficha técnica y los proveedores de las cápsulas de gelatina remiten sus correspondientes CEP.

Remiten declaración de cumplimiento de la guía de disolventes residuales CPMP/ICH/283/95 para las tintas de impresión utilizadas en las cápsulas.

- 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 para el tamaño menor solicitado;

- 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 no permiten establecer el plazo de validez propuesto*

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 de 300 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 300 mg no es extrapolable a la dosis de 25 mg ya que aunque se trata de cápsulas duras con idéntica composición cualitativa, 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 son similares, la composición cuantitativa no es proporcional. Por este motivo se decide realizar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutica puesto que la pregabalina es una molécula de clase I.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1486253-01

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Sigma-1 Corporate, B/H. Rajpath Club, Opposite Mann Party Plot, Off. S.G Highway, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opposite Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad . 380 054, Gujarat, 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 (Cadila Healthcare Limited., India). Número de lote: EMN686. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 11/2015. Contenido: 99.6%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Lyrica 300 mg cápsulas duras (Pfizer, Alemania). Número de lote: H97680F. Caducidad: 10/2016. Contenido: 99.85%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 30 sujetos, 26 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. En dos ocasiones los sujetos fueron retirados por violación del protocolo y en otras dos ocasiones por efectos adversos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

5 días.

4.3.1.7. Semivida

6-7 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}	100.18	94.55-106.15
AUC _{0-t}	101.16	99.68-102.66

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.

4.3.1.11. 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 (1.0, 1.2, 4.2, 4.5, 5.5, 6.8 y 7.5) 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.

pK_{a1} = 4.2 y pK_{a2} = 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: MISCP/535

Fecha de aprobación del protocolo: 21/08/2013

Centro: Cadila Healthcare Limited, Sakhej-Bavla N.H. No 8^a, Tal. Sanad, Dist. Ahmedabad-382 210, India.

Fecha de realización: Abril-2016.

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

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

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

La solubilidad de pregabalina es de 1.5 mg/ml en todo el rango de pHs y el valor necesario para describir la molécula como altamente soluble ($300\text{ mg} / 250\text{ mL} = 1.2\text{ mg/mL}$).

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 son: lactosa monohidrato, almidón de maíz y talco. Del producto test son almidón de maíz pregelatinizado y talco.

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 II (paletas), a 50 rpm, 37°C , en un volumen de 900 ml y a pHs 1.0, 4.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 10, 15, 20, 30 y 45 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Dosis 25 mg:

Pregabalina Combix 25 mg cápsulas: Número de lote: EMP274. Fecha fabricación: 10/07/2014. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 110.000 y 750.000 cápsulas. Fecha caducidad: 06/2016. Contenido: 102.4%.

Pregabalina Combix 25 mg cápsulas: Número de lote: EMP2775. Fecha fabricación: 10/07/2014. Tamaño lote: 110.000 cápsulas. Tamaño lote comercial: 110.000 y 750.000 cápsulas. Fecha caducidad: 06/2016. Contenido: 102.5%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: H19541 F. Fecha caducidad: 10/2016. Contenido: 100.3%.

Lyrica 25 mg cápsulas: Número de lote: M78257.

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. Se considera aceptable la exención de la dosis adicional de 25 mg basándose en estudios in vitro según el sistema de clasificación biofarmacéutica, demostrando que es bioequivalente con el 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 bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El medicamento Pregabalina Combix 25 mg cápsulas duras EFG se considera bioequivalente con el medicamento de referencia y por lo tanto se recomienda su autorización.