



Informe Público de Evaluación

Pregabalina Pharmacons 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 Pharmacons 75 mg cápsulas duras EFG

Principio Activo

PREGABALINA

Titular de la autorización de comercialización

PHARMACONS(ORC)

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

25/01/2016

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 Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pregabalina Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pregabalina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Lyrica 25, 75, 150 y 300 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 Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras 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 Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras 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 Pharmacons 75 mg capsulas duras EFG contiene como principio activo PREGABALINA presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

PREGABALINA

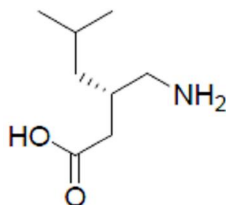
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por los ASMFs presentados.

- Nomenclatura

INN: Pregabalina

Nombre químico: (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid
(S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid
(S)-(+)-3-isobutyl-γ-aminobutyric acid

Estructura:



Fórmula molecular: C₈H₁₇NO₂
Masa molecular: 159.23
CAS No: 148553-50-8

La sustancia activa, PREGABALINA, si presenta monografía en Ph.Eur. (04/2016:2777)

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la última versión.

- Propiedades generales

PREGABALINA es un polvo blanco o casi blanco cristalino no higroscópico, moderadamente soluble en agua, poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en acetona e isopropanol. Presenta un carbono asimétrico y polimorfismo.

- 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 y estar en 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: el cuerpo de la cápsula es de color amarillo parduzco, la tapa de la cápsula es de color amarillo parduzco. La tapa de la cápsula lleva impresa la marca negra P75. El contenido de la cápsula es un polvo blanco o casi blanco. El largo de la cápsula es 13,8 . 14,8 mm.

La composición cualitativa es:

PREGABALINA

Contenido de la cápsula:

ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO

TALCO (E553B)

Cubierta de la cápsula:

DIÓXIDO DE TITANIO (E171)

GELATINA (E441)

ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172)

TINTA NEGRA DE IMPRESIÓN (SHELLAC (E904), ÓXIDO DE HIERRO NEGRO (E172),
PROPILENGLICOL (E1520)

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en blíster PVC-PVDC/Al.

- 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 (USP) y óxido de hierro amarillo (USP) 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto el óxido de hierro negro (USP) y óxido de hierro amarillo (USP)

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 blíster PVC-PVDC/Al. 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/AL - 56

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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 dos estudios de bioequivalencia con las dosis de 300 y 50 mg debido a que no tienen composiciones proporcionales.

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 de 150 mg, y la bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 50 mg es extrapolable a las dosis de 25 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.

4.3. Estudios Clínicos

1. ERP-1270-13 (13-391): Estudio de dosis única (300 mg) en ayunas
2. PEI-P4-417 (14-420): Estudio de dosis única (50 mg) en ayunas

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ERP-1270-13 (13-391)

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: University of Skopje, Medical Faculty, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology & Toxicology. 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, R. Macedonia.

Centro analítico: KRKA, d.d. Novo mesto. ¥marjezka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

La eficacia y seguridad del principio activo pregabalina, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Pregabalina Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.

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 de 300 mg en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Pregabalina 300 mg cápsulas duras (KRKA, d.d., Novo mesto, Eslovenia). Número de lote: 1298 07 P002 0413. Tamaño del lote: 100.000 cápsulas. Caducidad: 09/08/2013. Contenido: 102%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Lyrice 300 mg cápsulas duras (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Alemania). Número de lote: 0645112 D. Caducidad: 03/2015. Contenido: 100%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.3.1.7. Semivida

6.3 h.

4.3.1.8. Método analítico

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} | 92.73 | 86.95-98.89 |
| AUC _{0-t} | 100.39 | 98.82-101.99 |

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_{max}.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

PEI-P4-417 (14-420).

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithmme Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

Centro analítico: Algorithmme Pharma Inc., 575 Armand-Frappier Blvd., Laval, Quebec, Canada, H7V 4B31200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1.

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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única de 50 mg en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Pregabalina 50 mg cápsulas duras (KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia (EU)). Número de lote: 1298 02 P003 0413. Tamaño del lote: 105.000 cápsulas. Caducidad: 04/2015. Contenido: 101%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Lyrica 50 mg cápsulas duras (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany (EU)). Número de lote: H19545 D. Caducidad: 11/2016. Contenido: 101%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 28 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 60 años. Fueron tratados 28 sujetos, 27 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 16 se retiró del estudio antes de la administración del fármaco en el periodo II por dar positivo en cannabinoides en el test de orina.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

6.3 h.

4.3.2.8. 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. 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} | 97.83 | 91.49-104.59 |
| AUC _{0-t} | 100.58 | 97.55-103.69 |

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_{max}.

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 de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios 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 Pharmacons 25, 75, 150 y 300 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.