

Informe Público de Evaluación

TREPIXAL 50 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⁾

TREPIXAL 50 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

28/01/2025

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 Trepixal 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Trepixal 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg cápsulas duras tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pregabalina) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Lyrica, que fueron autorizados por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de Trepixal 50 mg cápsulas duras EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Trepixal 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 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 Trepixal 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg cápsulas duras son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento TREPIXAL 50 MG CÁPSULAS DURAS EFG, se presenta como CÁPSULA DURA y contiene 50 mg de PREGABALINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 600 mg.

El medicamento se acondiciona en Blísteres de PVC/PVDC - Aluminio.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

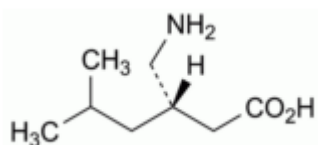
Nomenclatura

INN: PREGABALINA

Número CAS: [148553-50-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 159.2 g/mol

Fórmula molecular: C₈H₁₇NO₂

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino muy soluble en agua, muy poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en heptano.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA

Dosis: 50 mg

Aspecto: Cápsulas duras del número 3 (15,8 mm x 5,9 mm, aproximadamente), con tapa de color amarillo pálido y cuerpo de color blanco opaco, con la marca “866” impresa en tinta negra en la tapa, que contienen un polvo blanco o blanquecino.

Composición cualitativa:

CONTENIDO DE LA CAPSULA

- PREGABALINA
- ALMIDON PREGELATINIZADO
- TALCO

CUBIERTA DE LA CAPSULA

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- LAURILSULFATO DE SODIO
- GELATINA
- OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

COMPOSICION DE LA TINTA

- AMONIACO, DISOLUCION CONCENTRADA DE
- GOMAS LACAS
- OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
- POTASIO, HIDROXIDO DE (E-525)
- PROPILENGLICOL

Envase: Blísteres de PVC/PVDC - Aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

La gelatina es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en Blísteres de PVC/PVDC - Aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 3 años

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del resumen no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la pregabalina son bien conocidas. Dado que pregabalina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Dado que Trepixal 50 mg cápsulas duras EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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 200 mg, 150 mg, 100 mg y 75 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. La evidencia de bioequivalencia obtenida con la dosis de 300 mg no es extrapolable a la dosis de 50 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 para la dosis de 50 mg una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmaceutica puesto que la pregabalina es una molécula de clase I.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio BA1486253-01: estudio de dosis única (300 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

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.

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 horas.

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

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 T_{max}.

N=26	Test	Referencia
C_{max} (µg/mL)	6.75	6.69
AUC _{0-t} (µg h/mL)	54.92	54.17

AUC _{0-∞} (μg h/mL)	59.21	58.47
t _{max} (h) mediana	1.25	1.5
T _{1/2} el (h)	6.18	6.19

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 calidad, seguridad y eficacia del medicamento Trepixal 50 mg cápsulas duras EFG están suficientemente demostradas. Los medicamentos Trepixal 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.