



# Informe Público de Evaluación

## AGOMELATINA HIBREL 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 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>

AGOMELATINA HIBREL 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

AGOMELATINA

### Titular de la autorización de comercialización

ATREIZA LABORATORIOS, S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

13/03/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Agomelatina Hibrel 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Agomelatina Hibrel 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (agomelatina, en forma de agomelatina ácido cítrico) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de agomelatina, en forma de agomelatina ácido cítrico, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Agomelatina Hibrel 25 mg comprimidos recubiertos con película 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 Agomelatina Hibrel 25 mg comprimidos recubiertos con película 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

AGOMELATINA HIBREL 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG contiene como principio activo AGOMELATINA en forma de AGOMELATINA ÁCIDO CÍTRICO, presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

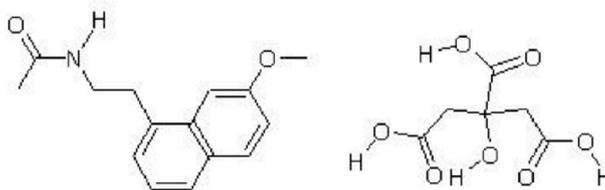
AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA ACIDO CÍTRICO.

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

#### - Nomenclatura

**INN:** AGOMELATINE / CITRIC ACID co-crystal  
**Nombre químico:** co-crystal of N-[2-(7-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl]acetamide and 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic acid (1:1)

**Estructura:**



**Fórmula molecular:**  $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$   
**Masa molecular:** 435,43 (243,31 + 192,12)  
**CAS No:** 1403960-81-5

La sustancia activa, AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA ÁCIDO CÍTRICO, no presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA ÁCIDO CÍTRICO es un polvo blanco o casi blanco, fácilmente soluble en metanol y en acetona, muy poco soluble en tolueno y 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.

#### - 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

AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA ACIDO CÍTRICO 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: comprimido recubierto con película, de color amarillo, oblongo, biconvexo.

La composición cualitativa es:

AGOMELATINA ACIDO CITRICO

CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA SMCC 90

CROSPROVIDONA TIPO A

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARATO DE MAGNESIO

ESTEARICO, ACIDO

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

HIPROMELOSA 2910

MACROGOL 6000

MANITOL (E-421)

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)

POVIDONA K 30

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de OPA/Alu/PVC-Alu.

### - 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. 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

Uso de excipientes especiales: ninguno.

Excipientes de declaración obligatoria: cada comprimido contiene 0,2 mg de sodio.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. y USP/NF.

Ninguno de los excipientes es de origen animal 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 de OPA/Alu/PVC-Alu. 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 - OPA/Alu/PVC-Alu - 28 film-coated tablets

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - OPA/Alu/PVC-Alu - 28 film-coated tablets

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - OPA/Alu/PVC-Alu - 100 film-coated tablets

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - OPA/Alu/PVC-Alu - 100 film-coated tablets

Val. Propuesta: 2 Years

Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

### 3. Datos no Clínicos

La agomelatina es un principio activo ampliamente utilizado y con propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas conocidas, por lo que no se requieren estudios preclínicos adicionales. Sin embargo, el producto presentado contiene agomelatina en forma de co-cristales con ácido cítrico (mientras que el producto de referencia no está en forma de ácido). El solicitante adjunta cuatro estudios toxicológicos con co-cristales de agomelatina para demostrar la seguridad de los mismos:

- . Un estudio de toxicidad aguda en ratas.
- . Un estudio de búsqueda de dosis de 14 días en ratas.
- . Un estudio de toxicidad de 28 días de duración en ratas.
- . Un estudio de genotoxicidad para investigar el potencial de los co-cristales de agomelatina de inducir mutaciones puntuales.

Los cuatro estudios demostraron que la agomelatina en forma de co-cristales presenta un perfil toxicológico similar al de la agomelatina.

El módulo 2.4 resume los estudios no clínicos in vitro e in vivo con el co-cristal de agomelatina con ácido cítrico y datos de farmacodinamia, farmacocinética y toxicología de la agomelatina publicados.

La sección 5.3 de la ficha técnica está en línea con la del medicamento innovador (Valdoxan).

#### Evaluación del Riesgo Ambiental (ERA).

Dado que Agomelatina Atreiza 25 mg comprimidos recubiertos con película es un medicamento genérico, no se espera que su comercialización conlleve una mayor exposición a agomelatina en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesaria una evaluación del riesgo ambiental.

## 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 pivotal de bioequivalencia con la dosis de 25 mg. Además presenta un estudio exploratorio con cuatro formulaciones diferentes que no se describen en el informe, para elegir una de ellas para el estudio pivotal.

### 4.2. Exención

No es necesario pues solo se presenta una dosis.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

560/16 (AGOMEL08195). EudraCT: 2016-001050-18

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Department of Quinta-Analytica s.r.o. Pra0ská 1486/18c, 102 00 Praha 10 Czech Republic

Centro analítico: Bioanalytical Department of Quinta-Analytica s.r.o. Pra0ská 1486/18c, 102 00 Praha 10 Czech Republic

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 cuatro periodos, replicado, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Agomelatina 25 mg comprimidos recubiertos con película (Zentiva, República Checa). Número de lote: G150316. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 30/11/216. Contenido: 100.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película (Servier, Eslovaquia). Número de lote: 951092. Caducidad: 03/2017. Contenido: 97.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 100 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 100 sujetos, 98 sujetos completaron el estudio y 99 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado por vómitos en el periodo 1 y otro abandonó por motivos personales (24) en el periodo 3, pero si se incluyó por tener valores de dos periodos (uno con test y otro con referencia).

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

2 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

1-2 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de agomelatina 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 |
|--------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$          | 99.08            | 91.90-106.82           |
| AUC <sub>0-t</sub> | 100.59           | 95.98-105.42           |

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.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo agomelatina, en forma de agomelatina ácido cítrico, 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 agomelatina, en forma de agomelatina ácido cítrico, están suficientemente demostradas. Agomelatina Hibrel 25 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.