



Informe Público de Evaluación

AGOMELATINA SPI 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

AGOMELATINA SPI 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

Principio Activo

AGOMELATINA

Titular de la autorización de comercialización

SWAN POND INVESTMENTS LIMITED

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

07/09/2018

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 SPI 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Agomelatina SPI 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (agomelatina) 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 SPI 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 SPI 25 mg comprimidos recubiertos con película 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

AGOMELATINA SPI 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA UREA presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

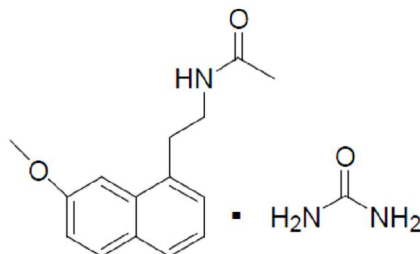
2.1. Sustancia Activa

AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA UREA
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF:

- Nomenclatura

INN: Agomelatine urea co-crystal
Nombre químico: N-[2-(7-Methoxy-naphthalen-1-yl)-ethyl]-acetamide urea adduct

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot CH_4N_2O$
Masa molecular: 303.26
CAS No: 1366181-82-9

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

- Propiedades generales

AGOMELATINA, en forma de AGOMELATINA UREA es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, soluble en disolventes como metanol, isopropanol, etanol y acetona y muy poco 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.

- 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 UREA 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 oscuro, ovalado, de 8,5 mm de longitud y 4,5 mm de ancho, grabados con $\frac{25}{25}$ en una de sus caras.

La composición cualitativa es:

AGOMELATINA UREA
LACTOSA MONOHIDRATO
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
ESTEARATO DE MAGNESIO
OPADRY II 31F220007 AMARILLO
LACTOSA MONOHIDRATO
HIPROMELOSA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
MACROGOL
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en blíster de OPA / Aluminio + desecante / Aluminio / polietileno.

- 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: lactosa, en forma lactosa monohidrato.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

El excipiente lactosa monohidrato es de origen animal y cumple con la directriz de minimización del riesgo de transmisión de los agentes causantes de encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos para uso humano y veterinario+, por lo que no existe riesgo apreciable de transmisión de EEB.

- 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 / Aluminio + desecante / Aluminio / polietileno. 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 / Al + desiccant / Al / PE - 28 comprimidos

Val. Propuesta: 24 Months

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, agomelatina, en forma de agomelatina co-cristales de urea mientras que el medicamento de referencia Valdoxan no está en esta forma. La agomelatina es un principio activo ampliamente utilizado y con propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas conocidas y la urea es un producto endógeno procedente del catabolismo de las proteínas y del que se conocen las características toxicológicas en animales y humanos, por lo que no se requieren estudios preclínicos adicionales.

El módulo 2.4 resume adecuadamente los datos de farmacodinamia, farmacocinética y toxicología de la agomelatina publicados, así como una justificación de la seguridad de los co-cristales de urea en las condiciones de uso propuestas.

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 SPI 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 dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 25 mg (en ayunas y con comida), dado que al tratarse de una formulación compleja con co-cristales de urea, y que se puede tomar independientemente de la comida, son necesarios ambos estudios.

4.2. Exención

No es necesario pues solo se presenta una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BE-1677-16

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Watson Pharma Pvt. Ltd., T 341, 4th Floor and T-451-551, 5th Floor, International Technology Centre CBD Belapur Railway Station Complex Navi Mumbai . 400 614, India.

Centro analítico: Watson Pharma Pvt. Ltd., T 341, 4th Floor and T-451-551, 5th Floor, International Technology Centre CBD Belapur Railway Station Complex Navi Mumbai . 400 614, 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 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 (Pliva Hrvatska, Croacia). Número de lote: 3373066/46066. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2017. Contenido: 102.0%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película (Les Laboratories Servier, Alemania). Número de lote: 219310. Caducidad: 02/2019. Contenido: 98.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 100 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 100 sujetos, 91 sujetos completaron el estudio y 99 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo dado que tenían valores al haber recibido test y referencia.

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

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}	82.89	72.00-95.42
AUC_{0-t}	94.76	84.55-106.20

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo pero en cambio los de C_{max} no. Sin embargo, al ser un diseño replicado donde la referencia tiene un 102.52% de variabilidad intra-individual, se pueden ampliar los límites hasta 69.84-143.19 y, por tanto, si demostrarían la bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

BE-1678-16

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Watson Pharma Pvt. Ltd., T 341, 4th Floor and T-451-551, 5th Floor, International Technology Centre CBD Belapur Railway Station Complex Navi Mumbai . 400 614, India.

Centro analítico: Watson Pharma Pvt. Ltd., T 341, 4th Floor and T-451-551, 5th Floor, International Technology Centre CBD Belapur Railway Station Complex Navi Mumbai . 400 614, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, replicado, de dosis única con alimentos con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Agomelatina 25 mg comprimidos recubiertos con película (Pliva Hrvatska, Croacia). Número de lote: 3373066/46066. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2017. Contenido: 102.0%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película (Les Laboratories Servier, Alemania). Número de lote: 219310. Caducidad: 02/2019. Contenido: 98.8%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 91 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 90 sujetos, 69 sujetos completaron el estudio y 85 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo debido a que tenían al menos datos de dos periodos, uno con test y otro con referencia. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

1-2 h.

4.3.2.8. 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).

4.3.2.9. 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}	97.85	85.21-112.37
AUC _{0-t}	105.09	94.05-117.42

CV para C_{max} de la referencia es 95.69% y de AUC es 74.28%.

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 agomelatina, en forma de agomelatina urea, 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 agomelatina, en forma de agomelatina urea, están suficientemente demostradas. El medicamento Agomelatina SPI 25 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.