



Informe Público de Evaluación

MIRABEGRON NORMON 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 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⁾

MIRABEGRON NORMON 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Principio Activo

MIRABEGRON

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

22/07/2024

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 Mirabegron Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Mirabegron Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (mirabegron) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada, que fue autorizado por centralizado.

La calidad, seguridad y la eficacia de mirabegron se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Mirabegron Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Mirabegron Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada 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

El medicamento MIRABEGRON NORMON 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG, se presenta como COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA y contiene 50 mg de MIRABEGRON como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 50 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC.

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

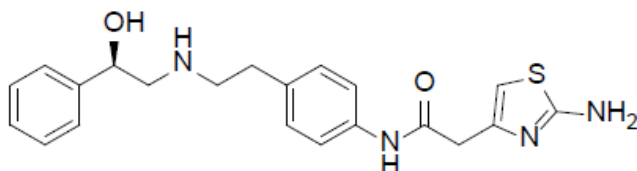
Nomenclatura

INN: MIRABEGRON

Número CAS: [223673-61-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 396.51 g/mol

Fórmula molecular: $C_{21}H_{24}N_4O_2S$

Propiedades generales

Fácilmente soluble en DMSO, soluble en metanol, bastante soluble en etanol, prácticamente insoluble en agua. La forma polimórfica de la sustancia activa mirabegron es consistentemente la misma.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas en todos los casos. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en doble bolsa de polietileno de baja densidad (LDPE) en un contenedor de fibra. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar

al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Dosis: 50 mg

Aspecto: Comprimidos amarillos, elípticos, marcados con «MRB» en una cara y anónimos en la otra, con unas dimensiones de 12,0 mm x 6,0 mm.

Composición cualitativa:

MIRABEGRON

BUTILHIDROXITOLUENO (E321)

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

HIPROMELOSA

MACROGOL 2.000.000

MACROGOL 6000

MACROGOL 8000

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172)

TALCO

Envase: Blíster de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada completamente. Las funciones de los excipientes 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.

Ningún excipiente es de origen animal.

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.

El análisis de riesgos de nitrosaminas es suficiente para avalar la calidad del producto terminado.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC. 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

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo, mirabegron en la misma forma que el medicamento de referencia Betmiga. 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 modificada y según la guía europea "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)", el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 50 mg (dosis única ayunas y alimentos y dosis múltiple en ayunas).

Se realizan perfiles de disolución con cantidades crecientes de alcohol para ver si existe efecto de dose dumping y se observa que no existe y ambas formulaciones tienen un comportamiento similar.

4.2. Estudios Clínicos

- N-MIA-20-260. Dosis única en ayunas
- N-MIA-21-264. Dosis única con alimentos
- N-MIA-21-265: Dosis múltiple en ayunas

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-MIA-20-260. EUDRA CT number: 2020-004710-35

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006 Madrid-Spain

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 2º Barcelona-Spain

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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

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

4.2.1.3. Formulación del test

Mirabegron 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Laboratorios Normon S.A., España). Número de lote: G120/C/EC1. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 01/2021. Contenido: 99.7%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 18J08/26/EC1. Caducidad: 09/2021. Contenido: 100.4%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 33 sujetos completaron el estudio y 36 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.

4.2.1.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.1.7. Semivida

50 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegron 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).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.10. 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:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _{0-∞}	105.30	98.08 -113.05	23.94 %
AUC _{0-t}	104.55	97.08 -112.61 -	24.60 %
C _{max}	108.02	93.30 – 125.06	52.91 %

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos, pero no es el caso para C_{max} y, por tanto, no demuestran bioequivalencia. Sin embargo, al tratarse de un diseño replicado con una variabilidad para la referencia de más del 50% se pueden ampliar los límites hasta 69.84-143.49%, y por lo tanto SI se demuestra. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-MIA-21-264. EUDRA CT number: 2021-000283-29

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006 Madrid-Spain
 Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 2º Barcelona-Spain

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.

4.2.2.2. Diseño del estudio

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

4.2.2.3. Formulación del test

Mirabegron 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Laboratorios Normon S.A., España). Número de lote: G120/C/EC1. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 01/2021. Contenido: 99.5%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 18J08/26/EC1. Caducidad: 09/2021. Contenido: 100.4%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y 36 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.

4.2.2.6. Periodo de lavado

14 días.

4.2.2.7. Semivida

50 h.

4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegron 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).

4.2.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.2.10. 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:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _{0-∞}	97.87	92.72 – 103.30	19.66 %
AUC _{0-t}	98.91	93.52 – 104.60	21.89 %
C _{max}	93.51	82.58 – 105.88	48.08 %

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}.

4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-MIA-21-265. EUDRA CT number: 2021-000285-15

4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario La Princesa. Diego de León 62, 28006 Madrid-Spain

Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. Encuny 22, 2º Barcelona-Spain

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.

4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, 240, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, replicado de dosis múltiple en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.3.3. Formulación del test

Mirabegron 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Laboratorios Normon S.A., España). Número de lote: G120/C/EC1. Tamaño del lote: 400.000. Caducidad: 01/2021. Contenido: 100.4%.

4.2.3.4. Formulación de referencia

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 18J08/26/EC1. Caducidad: 09/2021. Contenido: 100.4%.

4.2.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 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.

4.2.3.6. Periodo de lavado

No hubo periodo de lavado activo.

4.2.3.7. Semivida

50 h.

4.2.3.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegron 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).

4.2.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.2.3.10. 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:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _{0-T_{ss}}	104.73	100.10 – 109.58	10.32
$C_{max,ss}$	106.80	97.50 – 116.99	28.89
$C_{T,ss}$	105.74	101.33 – 110.34	12.03

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. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo mirabegron están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.4. 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, eficacia y seguridad del principio activo mirabegron están suficientemente demostradas. El medicamento Mirabegron Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.