

Informe Público de Evaluación

MIRABEGRON ALTER 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 ALTER 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Principio Activo

MIRABEGRON, MIRABEGRON

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

21/04/2025

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 del medicamento genérico Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (mirabegrón) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento 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. Mirabegrón Alter 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 Mirabegrón Alter 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 ALTER 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 blísteres de Alu-OPA/Alu/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.

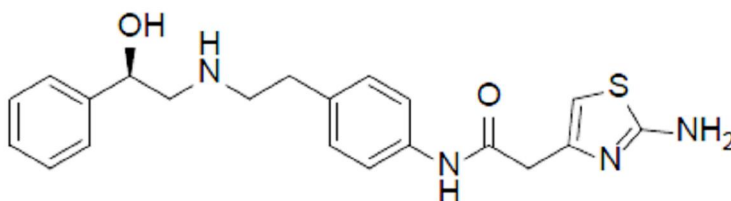
Nomenclatura

INN: MIRABEGRON

Número CAS: [223673-61-8]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 396.51 g/mol

Fórmula molecular: C₂₁H₂₄N₄O₂S

Propiedades generales

Fácilmente soluble en DMSO, soluble en metanol, bastante soluble en etanol, prácticamente insoluble en agua. La forma polimórfica de la sustancia activa 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. 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: Comprimido amarillo claro, oblongo, biconvexo recubierto con película, con un tamaño aproximado de 5,7 x 12,8 mm.

Composición cualitativa:

MIRABEGRON

BUTILHIDROXITOLUENO (E321)

CELULOSA MICROCRISTALINA

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

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

HIPROMELOSA 2208

MACROGOL DE ELEVADO PESO MOLECULAR 2.000.000

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY II NARANJA

MACROGOL

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

OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)

POLI (ALCOHOL VINILICO)

TALCO

Envase: blísteres de Alu-OPA/Alu/PVC.

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.

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.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres de Alu-OPA/Alu/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: 2 años.

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1 Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de mirabegrón son bien conocidas. Como mirabegrón 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

Dado que Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada 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 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 en ayunas, dosis única con comida y dosis múltiple en ayunas).

4.2. Exención

No procede, ya que se solicita una única dosis.

4.3. Estudios Clínicos

- **Azbe042220:** estudio replicado de dosis única 50 mg en ayunas.
- **Azbe042221:** estudio replicado de dosis única 50 mg con comida.
- **Azbe102204:** estudio replicado de dosis múltiple 50 mg en ayunas.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **Azbe042220:** estudio replicado de dosis única 50 mg en ayunas.

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Azidus Laboratories Limited 23, School Road, Rathinamangalam, Vandalur, Chennai - 600127, India.

Centro analítico: Azidus Laboratories Limited 23, School Road, Rathinamangalam, Vandalur, Chennai - 600127, 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, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Santa Farma ilaç Sanayii A.Ş. -Turquía). Número de lote: M2375003. Tamaño del lote: 115 000 comprimidos. Caducidad: 11/2024. Contenido: 100.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Betmiga (mirabegrón) 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, Rumanía). Número de lote: 21L0626. Caducidad: 11/2024. Contenido: 98.8%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 54 sujetos, 48 sujetos completaron el estudio y se emplearon 48 en el análisis farmacocinético (se excluyen 3, 9, 29, 31, 32, 41, 42 y 51) y 46 en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo (se excluyeron además los sujetos 32 y 41).

6 abandonos: sujetos 3, 9, 29, 31, 42 y 51

Los sujetos 3, 42 y 51 abandonan debido a AA tras la administración del periodo II

Los sujetos 9 y 29 retiran su consentimiento por razones personales durante en el periodo III

El sujeto 31 no aparece en el periodo IV (el protocolo define que para ser incluidos en el análisis estadístico deberán completar los 4 periodos, por lo que este no se excluye).

Los sujetos 32 y 41 vomitaron en el intervalo de dosificación n el periodo 1 y ambos reciben solo la referencia. No válidos para el análisis estadístico.

Se predefine en el protocolo que se incluirán en el análisis aquellos que completen todos los periodos.

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

4.3.1.6. Periodo de lavado

10 días.

4.3.1.7. Semivida

50 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegrón 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} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ 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} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameters	Geometric mean ratio Test-Ref	Confidence Intervals (%)	CV (%) (R Vs R)	CV (%) (T Vs R)
AUC_{0-t}	94.94	87.40% - 103.14%	31.39	34.87
$AUC_{0-\infty}$	95.01	87.99% - 102.60%	29.30	32.23
C_{max}	103.31	91.13% - 117.12%	53.59	54.90

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ñ 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference Product
C_{max} (ng/mL)	30.456 $\pm$ 20.123	29.422 $\pm$ 19.410
AUC_{0-t} (hr $\cdot$ ng/mL)	321.296 $\pm$ 155.855	332.309 $\pm$ 161.008
$AUC_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ ng/mL)	359.645 $\pm$ 177.683	371.371 $\pm$ 181.342
$\pm T_{max}$ (hr)	*4.00 (2.00 - 10.00)	*4.00 (2.00 - 8.00)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **Azbe042221:** estudio replicado de dosis única 50 mg con comida.

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Azidus Laboratories Limited 23, School Road, Rathinamangalam, Vandalur, Chennai - 600127, India.

Centro analítico: Azidus Laboratories Limited 23, School Road, Rathinamangalam, Vandalur, Chennai - 600127, 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, de dosis única con comida con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Mirabegrón 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş. -Turquía). Número de lote: M2375003. Tamaño del lote: 115 000 comprimidos. Caducidad: 11/2024. Contenido: 100.5%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Betmiga (mirabegrón) 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, Rumanía). Número de lote: 21L0626. Caducidad: 11/2024. Contenido: 98.8%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 54 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años. Fueron tratados 54 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

8 abandonos (7, 10, 17, 26, 27, 47, 50 y 51)

Sujetos 26, 27 y 51 abandonan antes de ser tratados en el periodo II por razones personales.

Sujetos 47 y 50 abandonan antes de ser tratados en el periodo II por dar positivo en el test de drogas,

Sujeto 10 abandona por un AE seguida la administración del periodo II.

Sujeto 17 retira su CI seguida la administración del periodo II.

Sujeto 7 no acude al periodo III por razones personales y abandona.

Se predefine en el protocolo que se incluirán en el análisis aquellos que completen todos los periodos.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.2.7. Semivida

50 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegrón 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} , AUC0-t y AUC0-∞ 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 AUC0-t y AUC0-∞ estuviera en el rango 80.00 -125.00%. Se amplían los límites para C_{max} .

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Los intervalos de confianza al 90% de AUC0-t y AUC0-∞ se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ñ 125.00% predefinidos en el protocolo. Para C_{max} se amplían los límites correctamente y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **Azbe102204:** estudio replicado de dosis múltiple 50 mg en ayunas.

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Azidus Laboratories Limited 23, School Road, Rathinamangalam, Vandalur, Chennai - 600127, India.

Días	Periodo I	Periodo II
D01	29-Abr-2023	17-May-2023
D02	30-Abr-2023	18-May-2023
D03	01-May-2023	19-May-2023
D04	02-May-2023	20-May-2023
D05	03-May-2023	21-May-2023
D06	04-May-2023	22-May-2023
D07	05-May-2023	23-May-2023
D08	06-May-2023	24-May-2023
D09	07-May-2023	25-May-2023

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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

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

4.3.3.3. Formulación del test

Mirabegrón 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Santa Farma ilaç Sanayii A.Ş. -Turquía). Número de lote: M2375003. Tamaño del lote: 115 000 comprimidos. Caducidad: 11/2024. Contenido: 100.5%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Betmiga (mirabegrón) 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Astellas Pharma, Rumanía). Número de lote: 21L0626. Caducidad: 11/2024. Contenido: 98.8%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 45 años. Fueron tratados 35 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. El sujeto 35 abandona en el periodo I por razones personales.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

10 días (desde el día 9 del periodo 1 al día 1 del periodo 2).

4.3.3.7. Semivida

50 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de mirabegrón 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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 AUC(0- ∞), C_{max,ss} y C_{Uss} 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 AUC(0- ∞), C_{max,ss} y C_{Uss} estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic Parameters	Geometric mean ratio Test-Ref	Confidence Intervals (%)	CV (%) (R Vs R)	CV (%) (T Vs R)
AUC _(0-∞)	89.37	85.75% - 93.14%	13.95	14.81
C _{t,ss}	90.09	87.36% - 92.90%	8.26	10.99
C _{max,ss}	95.08	86.74% - 104.23%	38.56	33.62

Los intervalos de confianza al 90% de AUC(0- ∞), C_{max,ss} y C_{Uss} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 ñ 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max,ss}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test product	Reference Product
C _{max,ss} (ng/mL)	47.937 ± 22.746	53.469 ± 30.176
C _{t,ss} (ng/mL)	10.584 ± 2.863	11.756 ± 3.147
AUC _(0-∞) (hr*ng/mL)	404.904 ± 111.965	457.823 ± 145.916
* t _{max,ss} (hr)	*4.00 (2.50 - 6.00)	*4.50 (1.50 - 7.00)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo mirabegrón 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 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, eficacia y seguridad del medicamento Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, están suficientemente demostradas. El medicamento Mirabegrón Alter 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.