



# Informe Público de Evaluación

## Trazodona NORMON 100 mg comprimidos EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento del 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.es](http://www.aemps.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Trazodona NORMON 100 mg comprimidos EFG

### Principio Activo

TRAZODONA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/12/2012

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

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

## 1. Introducción

Se presenta por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (trazodona, en forma de trazodona hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Deprax 100 mg comprimidos recubiertos con película (producto de referencia comercializado en España).

La seguridad y la eficacia de trazodona, en forma de trazodona hidrocloreto ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizado con trazodona, en forma de trazodona hidrocloreto y la experiencia tras la comercialización del uso de este medicamento. Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, a parte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente empleados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Trazodona NORMON 100 mg comprimidos EFG contiene como principio activo TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO

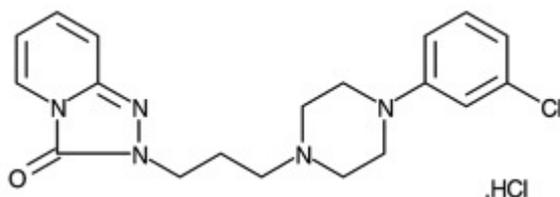
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### -Nomenclatura

*INN:* Trazodona hidrocloreto

*Nombre químico:* 2-3-[4-(3-cloro)fenilpiperazin-1-yl]propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one hydrochloride.

*Estructura:*



*Fórmula molecular:* C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O, HCl

*Masa molecular:* 408.3

*CAS No:* 25332-39-2

La sustancia activa, TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

### - Propiedades generales

TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, soluble en agua y metanol, poco soluble en etanol al 96% y cloroformo, muy ligeramente soluble en acetona.

### - 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

TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO 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 la 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 de color anaranjado, alargado y biconvexo, con barra de rotura en una cara.

La composición cualitativa es:

TRAZODONA HIDROCLORURO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
COLORANTE SUNSET YELLOW (E-110)  
CROSPÓVIDONA  
ESTEARIL FUMARATO SÓDICO  
EUDRAGIT E  
HIDROGENO FOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO  
POVIDONA  
TALCO

Los comprimidos se acondicionan en Aluminio/PVDC-PE y BLISTER ALUMINIO/PVC-PVDC 60.

### - 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, salvo el colorante *sunset yellow* (E-110), 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.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### - 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 el 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

Excipientes de declaración obligatoria: *Sunset yellow* (E110)

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur, salvo el colorante *sunset yellow* (E-110) que presenta especificaciones internas.

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 blister Aluminio/PVDC-PE y blister aluminio/PVC-PVDC 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 - Aluminio/PVDC-PE

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Blister - Aluminio/PVC-PVDC  
Val. Propuesta: 2 años  
Cond. Conservación: Inferior a 30°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, trazodona, en forma de trazodona hidrocloreuro en la misma forma que el medicamento de referencia Deprax 100 mg comprimidos recubiertos con película. Por consiguiente, 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 inmediata y según la guía europea "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence" CPMP/QWP/EWP/1401/98 el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 100 mg.

#### 4.2. Exención

N/A.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-TRA-11-172. EUDRA-CT: 2011-003160-72

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid.  
Centro analítico: Laboratorios Anapharm Europe. C/ Encuny 22 2º. Barcelona, Spain.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios de Buena Práctica de Laboratorio.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas (a las 9:00 a.m) con 240 mL de agua.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG (Laboratorios Normon S.A.). Número de lote: GAL-511/A/EC 1. Tamaño del lote: 100.000 comprimidos. Tamaño del lote comercial: 600.000 comprimidos. Mnf: 11/2011. Retest: 05/2012. Contenido: 99.8%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Deprax 100 mg comprimidos (Laboratorios Angelini S.A., Spain). Número de lote: D-64/EC. Caducidad: 06/2015. Contenido: 98.4%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 39 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio 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

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

11 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de trazodona 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub>	100.91	92.68-109.87
AUC <sub>0-t</sub>	104.41	98.77-110.37

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C<sub>max</sub> 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.

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

La eficacia y seguridad del principio activo trazodona, en forma de trazodona hidrocloreuro 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 los del producto de referencia.

### 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo trazodona en forma de trazodona hidrocloreuro, están suficientemente comprobadas. El medicamento Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG ha la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.