



Informe Público de Evaluación

TRAZODONA THALASSA PHARMA 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 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⁾

TRAZODONA THALASSA PHARMA 100 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

TRAZODONA

Titular de la autorización de comercialización

THALASSA PHARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

20/06/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento descentralizado la autorización y registro del medicamento genérico Trazodona Thalassa Pharma 100 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Trazodona Thalassa Pharma 100 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (trazodona) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Deprax que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de trazodona, en forma de trazodona hidrocloreuro se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Trazodona Thalassa Pharma 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, 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 Trazodona Thalassa Pharma 100 mg comprimidos 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

TRAZODONA THALASSA PHARMA 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

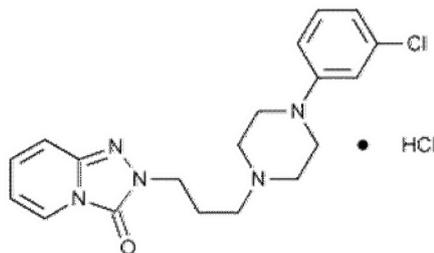
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN: Trazodona hidrocloreuro

Nombre químico: 2,3-[4-(3-cloro)fenilpiperazin-1-il]propil-1,2,4-triazolo[4,3-a] piridin-3(2H)-ona hidrocloreuro

Estructura:



Fórmula molecular: $C_{19}H_{22}ClN_5O$, HCl

Masa molecular: 408.3 g/mol

CAS No: 25332-39-2

La sustancia activa, TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph.Eur. pero sí en BP y en USP.

- Propiedades generales

TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco cristalino, prácticamente insoluble en éter, bastante soluble en etanol (96%). Trazodona hidrocloreuro no presenta ningún centro quiral y no exhibe polimorfismo.

- 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.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- 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.

- 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: comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco-blanquecino, grabados con %T+y %b+a cada lado de la ranura por una cara y lisos por la otra cara.

La composición cualitativa es:

TRAZODONA HIDROCLORURO
ALMIDON PREGELATINIZADO
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-101
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102
ESTEARATO DE MAGNESIO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDOS se acondicionan en OPA-Aluminium-PVC/Aluminium, PVC/PvdC-Aluminium y PVC-Aluminium.

- 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.

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 datos de validación suficientes 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

- 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 OPA-Aluminium-PVC/Aluminium, PVC/PvdC-Aluminium y PVC-Aluminium. 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-Aluminium-PVC/Aluminium - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - OPA-Aluminium-PVC/Aluminium - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - OPA-Aluminium-PVC/Aluminium - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - OPA-Aluminium-PVC/Aluminium - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - OPA-Aluminium-PVC/Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíYnico)

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - OPA-Aluminium-PVC/Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíYnico)

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíYnico)

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC/PvdC-Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíYnico)

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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

Blister - PVC-Aluminium - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC-Aluminium - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - PVC-Aluminium - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC-Aluminium - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Blister - PVC-Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíñico)
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Conservar en envase original, protegido de la luz

Blister - PVC-Aluminium - 1000 comprimidos (envase clíñico)
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A N/A
Val. Rec.: N/A N/A
Cond. Conservación: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

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. 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 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 de

bioequivalencia con la dosis de 150 mg y dado que la justificación de la linealidad de la trazodona no podía documentarse adecuadamente, presentan otro estudio con la dosis de 100 mg.

4.2. Exención

Basándose en el estudio con la dosis de 100 mg no es necesaria la realización de bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

184-15: Estudio en dosis única, con alimentos y dosis de 150 mg.

85-15: Estudio en dosis única, con alimentos y dosis de 100 mg.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

184-15:

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No 8, Near Silver Oak club. S.G. Highway, Gota, Ahmedabad 380061, Gujarat, India

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No 8, Near Silver Oak club. S.G. Highway, Gota, Ahmedabad 380061, Gujarat, 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 dos periodos, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Trazodona 100 mg comprimidos (Intas Ltd, India). Número de lote: PS01598. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 05/2017. Contenido: 101.1%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Molipaxin 100 mg comprimidos (Zentiva, UK). Número de lote: 4W0031. Caducidad: 08/2017. Contenido: 98.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 44 sujetos, 40 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.

4.3.1.6. Periodo de lavado

10 días.

4.3.1.7. Semivida

15 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_{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} | 90.2 | 83.97-96.83 |
| AUC ₀₋₇₂ | 100.6 | 96.11-105.22 |

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.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

185-15:

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No 8, Near Silver Oak club. S.G. Highway, Gota, Ahmedabad 380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No 8, Near Silver Oak club. S.G. Highway, Gota, Ahmedabad 380061, Gujarat, 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 dos periodos, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Trazodona 100 mg comprimidos (Intas Ltd, India). Número de lote: PSO 1597. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 05/2017. Contenido: 99.9%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Molipaxin 100 mg comprimidos (Zentiva, UK). Número de lote: 3560516. Caducidad: 04/2019. Contenido: 98.0%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 42 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.

4.3.2.6. Periodo de lavado

10 días.

4.3.2.7. Semivida

15 h.

4.3.2.8. 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).

4.3.2.9. 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} | 94.7 | 85.69-104.68 |
| AUC ₀₋₇₂ | 106.1 | 97.18-115.87 |

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 trazodona, en forma de trazodona hidrocloreuro, 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 trazodona, en forma de trazodona hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Trazodona Thalassa Pharma 100 mg comprimidos ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.