

Informe Público de Evaluación

HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 50 MG COMPRIMIDOS

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⁾

HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 50 MG COMPRIMIDOS

Principio Activo

HIDROCLOROTIAZIDA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

16/12/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA, TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos EFG como medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007 y del medicamento Hidroclorotiazida Normon 50 mg como una solicitud combinada con datos suplementarios (medicamento híbrido) de acuerdo con el artículo 8 del mismo R.D. 1345/2007. Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (hidroclorotiazida) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Esidrex 25 mg comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional, mientras que las dosis de 50 mg la composición cuantitativa es diferente.

La calidad, seguridad y eficacia de hidroclorotiazida se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos EFG y Hidroclorotiazida Normon 50 mg comprimidos se solicitan como medicamento genérico/híbrido respectivamente 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 Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos EFG y Hidroclorotiazida Normon 50 mg comprimidos son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia, si bien, en las mismas ha sido incluida la población pediátrica tras haber sido previamente justificado por parte de la compañía.

⁽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 HIDROCLOROTIAZIDA NORMON 50 MG COMPRIMIDOS, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 50 mg de HIDROCLOROTIAZIDA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 100 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de aluminio-PVC/PVDC (120).

2.1. Sustancia Activa

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

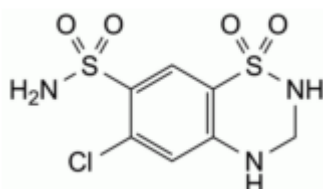
Nomenclatura

INN: HIDROCLOROTIAZIDA

Número CAS: 58-93-5

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 297.7 g/mol

Fórmula molecular: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Propiedades generales

Hidroclorotiazida es un polvo cristalino blanco o casi blanco, muy ligeramente soluble en acetona, moderadamente soluble en etanol (96%). Se disuelve en diluciones de hidróxidos alcalinos. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen el/los ensayo/s adicional/es pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Página 2 de 6

Dosis: 50 mg

Aspecto: comprimidos blancos o casi blancos, redondos y biconvexos, serigrafiados con “H50” y ranurados por una cara y lisos por la otra y de 9.1 mm de diámetro.

Composición cualitativa:

HIDROCLOROTIAZIDA

ALMIDON DE MAIZ

CELULOSA MICROCRISTALINA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIDROXIPROPILCELULOSA (POCO SUSTITUIDA)

LACTOSA MONOHIDRATO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

TALCO

Envase: Blísteres de aluminio-PVC/PVDC (120)

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.

Los comprimidos cumplen el ensayo de divisibilidad de Ph. Eur.

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 el esquema 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 aluminio-PVC/PVDC (120). 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: Conservar por debajo de 30°C

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de hidroclorotiazida son bien conocidas. Dado que hidroclorotiazida es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha aportado 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 Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos 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/híbrido 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 25 mg en ayunas (la FT de la referencia específica que se puede tomar con o sin alimento). Actualmente no existe guía específica de la EMA para este principio activo.

4.2. Exención

Se solicita la extrapolación hacia arriba de la dosis alta de 50 mg basándose en la evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 25 mg.

Se trata de un comprimido con:

- idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional.
- fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante.
- con farmacocinética lineal en el rango terapéutico
- altamente soluble
- Cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

N-HID-23-279 (dosis de 25 mg)

4.3.1.1. 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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

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

4.3.1.3. Formulación del test

Hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (Normon, ESpaña). Número de lote: G123/M/EC1. Tamaño del lote: 150,000. Caducidad: 10-23. Contenido: 98.5%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Esidrex 25 mg comprimidos (Delpharm IÁigle (Francia), comprado en España. Número de lote:20FA375/EC1. Caducidad: 9-23. Contenido: 100%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 45 años (IMCs dentro de rango). Fueron tratados 30 sujetos, 30 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

7 días.

4.3.1.7. Semivida

5-25 horas.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de hidroclorotiazida 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.

Página 5 de 6

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:

Table 3.3. Bioequivalence evaluation for Hydrochlorothiazide in Study N-HID-23-279

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _{0-t}	97.56	93.49 - 101.82	9.72
C _{max}	97.31	88.71 - 106.74	21.07

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}. (N=30)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo hidroclorotiazida, en forma de base 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 la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del principio activo hidroclorotiazida, en forma de base, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Hidroclorotiazida Normon 25 mg comprimidos EFG y Hidroclorotiazida Normon 50 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.