

Informe Público de Evaluación

TRAZODONA COMBIX 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 COMBIX 100 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

TRAZODONA HIDROCLORURO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/04/2026

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 Trazodona Combix 100 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Trazodona Combix 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 calidad, seguridad y eficacia de Trazodona Combix 100 mg comprimidos EFG 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 Combix 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 Combix 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

El medicamento TRAZODONA COMBIX 100 MG COMPRIMIDOS EFG, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 100 mg de TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 600 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster de aluminio-PVC.

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.

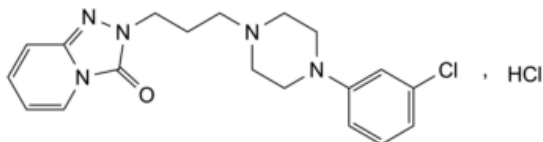
Nomenclatura

INN: TRAZODONA, en forma de TRAZODONA HIDROCLORURO

Número CAS: 25332-39-2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 408.3 g/mol

Fórmula molecular: $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O$

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, soluble en agua, apenas soluble en etanol, ligeramente soluble en cloruro de metileno. No presenta polimorfismo ni estereoquímica.

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.

Sistema envase/cierre

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

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

Dosis: 100 mg

Aspecto: Comprimido blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, sin recubrir, ranurado por una cara y liso por la otra, de diámetro 10.3 mm.

Composición cualitativa:

TRAZODONA HIDROCLORURO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA
ESTEARATO DE MAGNESIO
LAURILSULFATO DE SODIO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Envase: Blíster de aluminio-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.

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 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 blíster de 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: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: sin condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la trazodona son conocidas. Como trazodona 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 (ERA)

Dado que Trazodona Combix 100 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 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 100 mg.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

C1B03970: Estudio en dosis única (100 mg) con alimentos en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B03970

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Dream Arcadia, Opp. Mayfair Atrium, Vadsar-Kalali Ring Road, Vadodara – 390012, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited. Cliantha Corporate, TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, 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.

<i>Food items</i>	<i>Servings</i>	<i>Ingredients</i>	<i>Qty. of Ingredients</i>	<i>Energy (Calories)</i>	<i>Carbohydrates (grams)</i>	<i>Fats (grams)</i>	<i>Proteins (grams)</i>
MILK (STERILISED FLAVOURED)	1 Glass / 250 ml	Milk	250 ml	221.750	30.000	7.750	8.000
CHICKEN DANA	45 gm/ half plate	Chicken	70 gm	120.036	0.000	6.300	15.834
		Refined flour	20 gm	69.072	14.854	0.152	2.072
		Oil	20 ml	180.000	0.000	20.000	0.000
BREAD BUTTER	1 nos. /30 gm	Bread	20 gm	49.020	10.380	0.140	1.560
		Butter	10 gm	72.200	0.000	8.000	0.050
POTATO – CHAAT	30 gm/ half bowl	Potato	40 gm	27.116	5.956	0.092	0.616
		Oil	5 ml	45.000	0.000	5.000	0.000
Paneer	1 cube/15 gm (approx)	Paneer	15 gm	38.713	1.861	2.217	2.829
		Oil	2 ml	18.000	0.000	2.000	0.000
Boiled egg Masala	1 nos 50 gm (approx)	Egg	50 gm	84.780	0.000	6.500	6.570
Total				925.687	63.051	58.151	37.531
Total Nutrients Calories				NA	252.204	523.359	150.124
Total Nutrients Calories in Percentage of total				NA	27.245	56.537	16.218

4.3.1.3. Formulación del test

Trazodona 100 mg comprimidos (Zydus Lifesciences Limited, Goa). Número de lote: GE40033. Tamaño del lote: 200.000 comprimidos. Caducidad: 04/2026. Contenido: 98.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Deprax 100 mg comprimidos (Manufactured By: Alcala Farma, Alcala de Henares (España) MA holder: ANGELINI PHARMA ESPAÑA, Viladecans, Barcelona (España). Comercializado en Alemania). Número de lote: 905885. Caducidad: 09/2028. Contenido: 97,5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 30 sujetos, con edades comprendidas entre 25 y 55 años. Fueron tratados 30 sujetos, 28 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

17 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
AUCt (ng/mL)*(hr)	99.04	91.94%;106.70%	16.437
Cmax (ng/mL)	98.19	89.68%;107.51%	20.083

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.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference Product
AUCt (ng/mL)*(hr)	18769.889 ($\pm$ 5790.724)	19047.209 ($\pm$ 6103.389)
AUCi (ng/mL)*(hr)	19574.411 ($\pm$ 6448.557)	19991.817 ($\pm$ 6974.266)
Cmax (ng/mL)	1466.686 ($\pm$ 456.340)	1497.725 ($\pm$ 479.786)
AUC_Extrap_obs	3.499 ($\pm$ 3.063)	3.869 ($\pm$ 3.756)
Kel 1/(hr)	0.052 ($\pm$ 0.014)	0.051 ($\pm$ 0.014)
tHalf(hr)	14.415 ($\pm$ 4.050)	14.720 ($\pm$ 4.582)
Tmax ¹ (hr)	3.000 (0.667 - 4.500)	3.000 (0.333 - 4.500)

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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Trazodona Combix 100 mg comprimidos EFG, están suficientemente demostradas. El medicamento Trazodona Combix 100 mg comprimidos EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización