



# Informe Público de Evaluación

## Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5 mg/325 mg comprimidos efervescentes 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

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

Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5 mg/325 mg comprimidos efervescentes EFG

### Principio Activo

PARACETAMOL, TRAMADOL

### Titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

26/08/2014

### 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 solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Tramadol / Paracetamol Qualigen 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tramadol / Paracetamol Qualigen 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Zaldiar 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Tramadol / Paracetamol Qualigen 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes 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 Tramadol / Paracetamol Qualigen 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5mg/325mg comprimidos efervescentes EFG contiene como principio activo PARACETAMOL y TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO EFERVESCENTE.

Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5mg/325mg comprimidos efervescentes EFG contiene como principio activo PARACETAMOL y TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO EFERVESCENTE.

### 2.1. Sustancia Activa

PARACETAMOL y TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO

La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por CEP

### PARACETAMOL

#### - Nomenclatura

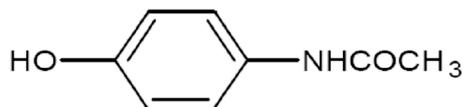
Nomenclatura

INN: Paracetamol

Nombre químico: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

## Estructura

Structural formula:



Molecular formula: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular weight: 151.16

CAS No: [103-90-2]

## - Propiedades generales

Paracetamol es un polvo blanco o casi blanco, poco soluble en agua y soluble en alcohol y muy soluble en cloruro de metileno.

Todos los aspectos de fabricación y control de PARACETAMOL están avalados por el Certificado de Idoneidad emitido por EDQM.

La sustancia activa, PARACETAMOL presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por el EDQM

## TRAMADOL HIDROCLORURO

(3 fabricantes, 3 CEPs)

Los C.E.P.'s. ha sido remitido junto con la documentación del dossier.

Asimismo los CEP's incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado.

Los distintos fabricantes incluyen el compromiso de comunicar a laboratorios Lesvi posibles cambios en la fabricación y especificaciones del Tramadol.

El solicitante incluye declaración de ausencia de componentes de origen animal en la fabricación de Tramadol

Se incluye Certificado de cumplimiento de GMP emitido por las autoridades pertinentes para cada uno de los fabricantes de Tramadol

Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión de los distintos CEP o su última versión.

Los distintos CEP incluyen ensayos adicionales.

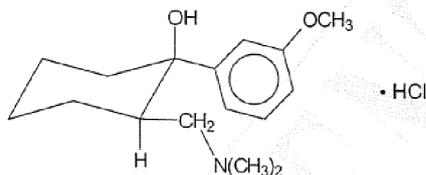
El solicitante incluye unas únicas especificaciones para Tramadol, independientemente de la fuente de suministro de que se trate, en estas especificaciones se incluyen los distintos ensayos adicionales definidos en cada uno de los CEPs

## - Nomenclatura

INN: Tramadol Hydrochloride

Nombre químico: (1RS, 2RS)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride

## Estructura



(CAS):22204-88-2

Formula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl

Peso molecular: 299.84

### - Propiedades generales

Tramadol es un polvo cristalino blanco

Todos los aspectos de fabricación y control de TRAMADOL están avalados por el Certificado de Idoneidad emitido por EDQM.

La sustancia activa, Tramadol presenta monografía en Ph.Eur.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por el EDQM

## 2.2. Producto Final

### A / PRODUCTO INTERMEDIO

#### - Descripción

El intermedio paracetamol-povidona es una mezcla de 97% en peso APAP y 3% de povidona.

COMPOSICIÓN: se encuentra definida convenientemente

ENVASE: Bolsa de Polietileno de alta densidad, metida en tambores (Leverpak)

#### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

#### - 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 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

El excipiente utilizado es calidad Ph. Eur

### - Control del producto Intermedio

Las especificaciones para el producto intermedio 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 para el producto intermedio está definido correctamente: Bolsa de Polietileno de alta densidad, metida en tambores (Leverpak)

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan el periodo de retest propuesto.

Se definen las condiciones de transporte y conservación del intermedio hasta el lugar de fabricación del producto final.

## B / PRODUCTO TERMINADO

### - Descripción

Comprimido efervescente de color blanco, redondos, planos, biselados con ranura en una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido

Un comprimido efervescente contiene 37,5 mg hidrocloreuro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

La composición cualitativa es:

PARACETAMOL  
TRAMADOL HIDROCLORURO  
ACIDO CITRICO ANHIDRO  
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO  
ESTEARATO MAGNESICO  
LACTOSA MONOHIDRATO  
POLIETILENGLICOL 6000 (MACROGOL 6000)  
POVIDONA

SACARINA SODICA

Excipientes: Cada comprimido efervescente contiene 14,38 mmol (o 330,74 mg) de sodio (en forma de hidrogenocarbonato de sodio y sacarina sódica seca).

Un comprimido efervescente contiene 364,70 mg de lactosa monohidrato y 233,19 mg de Sorbitol

El comprimido efervescente se acondiciona en Tubo de propileno . tapón de polietileno con un desecante de silicagel

### - 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.

### **- 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 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**

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Se adjunta declaración del fabricante de cada excipiente con relación al origen no animal y la ausencia de riesgo de TSE. En el caso del estearato y Lactosa se adjunta certificado de cumplimiento para TSE; el estearato de magnesio es de origen vegetal.

### **- 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 Tubo de polipropileno con tapón de polietileno. 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:

Tubo - Tubo de polipropileno con tapón de polietileno - 40 comprimidos (2 tubos de 20 comprimidos)

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Tubo - Tubo de polipropileno con tapón de polietileno - 20 comprimidos (1 tubo de 20 comprimidos)

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Tubo - Tubo de polipropileno con tapón de polietileno - 40 comprimidos (4 tubos de 10 comprimidos)

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

Tubo - Tubo de polipropileno con tapón de polietileno - 20 comprimidos (2 tubos de 10 comprimidos)

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: Inferior a 30°C

**Estabilidad en uso:** 1 año después de abierto el envase (tubos de polipropileno con capacidad para 10 ó 20 comprimidos)

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido efervescente que contiene los principios activos, paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto, en la misma forma que el medicamento de referencia Zaldiar 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes. 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.

#### 4.2. Exención

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\*\*), al tratarse de comprimidos efervescentes y por lo tanto ser una solución oral en el momento de la administración a la misma concentración que el producto de referencia, el solicitante está exento de realizar estudios de bioequivalencia siempre que la cantidad de los excipientes que pueden afectar a la biodisponibilidad sea idéntica.

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

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Como en este caso se trata de una solución oral en el momento de la administración que está exenta de realizar estudios que demuestren la misma biodisponibilidad que el producto de referencia, se considera que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

#### 4.4. 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 de los principios activos paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto, están suficientemente demostradas. El medicamento Tramadol / Paracetamol Qualigen 37,5 mg / 325 mg comprimidos efervescentes EFG se considera bioequivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.