



Informe Público de Evaluación

Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película 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⁾

Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

PARACETAMOL, TRAMADOL Hidrocloruro

Titular de la autorización de comercialización

UXA FARMA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/10/2016

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 Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Zaldiar, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de paracetamol y tramadol, en forma de tramadol 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. Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película 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 Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película 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

Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG contienen como principios activos PARACETAMOL y TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

PARACETAMOL y TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO

TRAMADOL

La calidad del tramadol se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos 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 EDQM.

PARACETAMOL

Hay dos proveedores de sustancia activa, en ambos casos la calidad del paracetamol se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos 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 EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimido recubierto con película amarillo claro, biconvexo en forma de cápsula, grabado con %G8+en uno de los lados y liso en el otro.

La composición cualitativa es:

PARACETAMOL
TRAMADOL HIDROCLORURO
ALMIDON DE MAIZ
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA EN POLVO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA
MACROGOL 400 (= [Politilenglicol 400](#))
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
POLISORBATO 80

Los COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA se acondicionan en Blisters PVC/Al opaco.

- 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.

- 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.

- 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 PVC/Al opaco. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Blister PVC/Al opaco - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, paracetamol y tramadol, en la misma forma de tramadol hidrocloreto que el medicamento de referencia Zaldiar. 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 37,5 mg/ 325 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

ARL/I0/199.

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd., A-31, M.I. D.C, T.T.C Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai -400709 , India.

Centro analítico: Accutest Research Laboratories Opposite The Grand Bhagwati Hotel, Sarkhej-Gandhinagar Highway, Bodakdev, Ahmedabad -380054, 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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

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

4.2.1.3. Formulación del test

Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película (Ipca Laboratories, India). Número de lote: DZU90004AO. Tamaño del lote: 100.0000. Caducidad: 04/2012. Contenido: tramadol: 99.0%. Paracetamol: 100.0%

4.2.1.4. Formulación de referencia

Tramacet 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película (Grünenthal, UK). Número de lote: 00484B. Caducidad: 10/2012. Contenido: tramadol: 103.2 Paracetamol: 100.1%

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Fueron tratados 44 sujetos, 42 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado por dar positivo en un test de drogas de abuso y otro por no personarse al inicio del segundo periodo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

Paracetamol: 2.5 h.

(+)Tramadol: 5.1 horas. (-)Tramadol: 4.7 horas

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de paracetamol y (+) y (-) tramadol en plasma se ha empleado HPLC-UV. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.10. 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 para paracetamol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.28	88.01-101.0
AUC _{0-t}	98.48	95.87-101.16

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

Los resultados del análisis estadístico para (\pm) Tramadol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.37	96.72-104.17
AUC _{0-t}	97.65	95.56-99.78

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.

Los resultados del análisis estadístico para (\pm) Odesmetiltramadol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.01	95.03-101.07
AUC _{0-t}	97.3	95.04-99.63

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. 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. 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.

4.4. 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 del principio activo paracetamol y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreto, están suficientemente demostradas. El medicamento Tramadol/Paracetamol Uxa 37,5 mg/ 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.