



# Informe Público de Evaluación

## Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral

*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>

Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral

### Principio Activo

FENILEFRINA, GUAIFENESINA, PARACETAMOL

### Titular de la autorización de comercialización

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/02/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

SIN RECETA

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paracetamol, fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro y guaifenesina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Beechams All in One Liquid, del mercado británico (medicamento de referencia europeo).

La seguridad y la eficacia de paracetamol, fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro, y guaifenesina se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

<sup>(1)</sup> 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

Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreto Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral contiene como principio activo PARACETAMOL, FENILEFRINA, en forma de FENILEFRINA HIDROCLORURO y GUAIFENESINA presentándose en la forma farmacéutica de SOLUCIÓN ORAL.

### 2.1. Sustancia Activa

PARACETAMOL, FENILEFRINA, en forma de FENILEFRINA HIDROCLORURO y GUAIFENESINA

#### PARACETAMOL

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

Incluye una declaración de acceso a favor del solicitante.

Se garantiza que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

La QP de Farmalider certifica que la sustancia activa ha sido elaborada bajo cumplimiento de GMP's y es aplicable a los lugares de fabricación propuestos.

#### - Nomenclatura

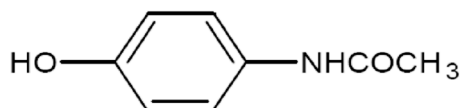
Nomenclatura

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]

Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Peso molecular: 151,2

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

#### - 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.

Actividad óptica: No existen carbonos quirales en la molécula.

Isomería cis-trans: No reporta isomería.

Polimorfismo: No reporta polimorfismo.

Enantiómeros: No reporta enantiómeros.

Solubilidad: Escasamente soluble en agua, libremente soluble en alcohol, muy poco soluble en cloruro de metileno y soluble en agua hirviendo y NaOH.

Punto de fusión: 168-172°C

Densidad tras apelmazamiento: 0,45 . 0,60 g/ml (1250 golpes, 14 mm)

#### - Fabricación

Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso: N/A se aporta CEP.

Control de materiales de partida: N/A se aporta CEP.

Control de etapas críticas y productos intermedios: N/A se aporta CEP.

Validación y/o evaluación del proceso: N/A se aporta CEP.

Desarrollo del proceso de fabricación: N/A se aporta CEP

#### - Control de la sustancia activa

Especificaciones: Corresponden a las de farmacopea Europea e incluyen las adicionales del CEP.

Procedimientos analíticos N/A se aporta CEP.

Validación de métodos: N/A se aporta CEP.

Justificación de las especificaciones. N/A se aporta CEP.

#### - Envase /cierre- Estabilidad

N/A se aporta CEP donde indican condiciones de almacenamiento y periodo de reanálisis

### **GUAIFENESINA**

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

Incluye una declaración de acceso a favor del solicitante.

Se garantiza que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

La QP de Farmalider certifica que la sustancia activa ha sido elaborada bajo cumplimiento de GMP's y es aplicable a los lugares de fabricación propuestos.

El solicitante declara la ausencia de material humano ó de origen animal en la fabricación de la sustancia activa

#### - Nomenclatura

International name: Guaifenesin

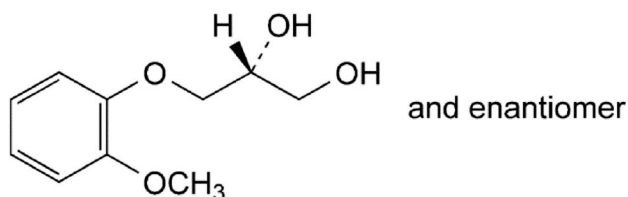
IUPAC name: 3-(2-methoxyphenoxy)propane-1,2-diol

Chemical names: 3-(2-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol

Sinonyms: Guaiphenesin

Glyceryl guaiacolate

Estructura:



Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular weight: 198.2  
CAS: [93-14-1]

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

#### - Propiedades generales

Guaifenesina es un Polvo cristalino, blanco o casi blanco, poco soluble en agua y soluble en alcohol  
Isomería Es una mezcla racémica sin actividad óptica.  
Polimorfismo: No reporta polimorfismo.  
Enantiómeros: No reporta enantiómeros.  
Punto de fusión: 79-83°C

#### - Fabricación

Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso: N/A se aporta CEP.  
Control de materiales de partida: N/A se aporta CEP.  
Control de etapas críticas y productos intermedios: N/A se aporta CEP.  
Validación y/o evaluación del proceso: N/A se aporta CEP.  
Desarrollo del proceso de fabricación: N/A se aporta CEP

#### - Control de la sustancia activa

Especificaciones: Corresponden a las de farmacopea Europea e incluyen las adicionales del CEP.

Procedimientos analíticos N/A se aporta CEP.  
Validación de métodos: N/A se aporta CEP.  
Justificación de las especificaciones. N/A se aporta CEP.

#### - Envase /cierre

No se define en el CEP

La sustancia activa guaifenesina se empaqueta en bolsas de polietileno doble (LDPE), y cada bolsa protegida por otra de plástico que se coloca en un tambor de papel. Los tambores están cerrados con cinta adhesiva con el nombre y el logotipo de la empresa.

#### - Estabilidad

En el CEP no se incluye periodo de retest.  
Se propone un periodo de retest de 5 años siempre que se almacene en su envase original-

#### **FENILEFRINA HIDROCLORURO**

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.  
Incluye una declaración de acceso a favor del solicitante.  
Se garantiza que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.  
La QP de Farmalider certifica que la sustancia activa ha sido elaborada bajo cumplimiento de GMP's y es aplicable a los lugares de fabricación propuestos.  
El solicitante declara la ausencia de material humano ó de origen animal en la fabricación de la sustancia activa

### - Nomenclatura

International name: phenylephrine hydrochloride

IUPAC name: 3-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]phenol hydrochloride

Chemical names: (1R)-1-(3-hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrochloride

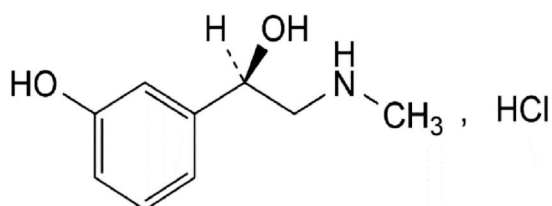
Sinonyms: P6126\_SIAL

(R)-( )-Phenylephrine hydrochloride

(R)-( )-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-methylaminoethanol hydrochloride

(R)-( )-3-Hydroxy-alpha-(methylaminomethyl)benzyl alcohol hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>

Masa molecular: 203,7

CAS No: [61-76-7]

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

### - Propiedades generales

Fenilefrina es un Polvo cristalino, blanco o casi blanco, libremente soluble en agua y etanol-

Punto de fusión: 143°C

### - Fabricación

Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso: N/A se aporta CEP.

Control de materiales de partida: N/A se aporta CEP.

Control de etapas críticas y productos intermedios: N/A se aporta CEP.

Validación y/o evaluación del proceso: N/A se aporta CEP.

Desarrollo del proceso de fabricación: N/A se aporta CEP

### - Control de la sustancia activa

Especificaciones: Corresponden a las de farmacopea Europea e incluyen las adicionales del CEP.

Procedimientos analíticos N/A se aporta CEP.

Validación de métodos: N/A se aporta CEP.

Justificación de las especificaciones. N/A se aporta CEP.

### - Envase /cierre- Estabilidad

N/A se aporta CEP donde indican condiciones de almacenamiento y periodo de reanálisis

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreto Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral

Solución de color Amarillo anaranjado, libre de sustancias extrañas y con aroma característico a frutas del bosque.

Cada dosis de 20 ml contiene:

~ Paracetamol 500 mg

~ Guaifenesina 200 mg

~ Fenilefrina hidrocloreto 10 mg

Excipientes con efecto conocido:

Contiene etanol 96%, glicerol (E-422), sorbitol líquido (E-420) y amarillo ocaso (E-110).

La composición cualitativa es:

FENILEFRINA HIDROCLORURO  
GUAIFENESINA  
PARACETAMOL  
ACESULFAMO POTASICO  
AGUA PURIFICADA  
AMARILLO ANARANJADO S (E 110, CI=15985)  
CICLAMATO DE SODIO  
CITRATO DE SODIO (E-331)  
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO  
ETANOL AL 96 POR CIENTO  
GLICEROL  
PROPILENGLICOL  
SABORIZANTE FRUTAS DEL BOSQUE  
SORBITOL  
SUCRALOSA  
XANTANO, GOMA DE

La composición del saborizante frutas del bosque está definida

La SOLUCIÓN ORAL se acondicionan en de rosca con cierre a prueba de niños y FRASCO DE CRISTAL ÁMBAR (PP/PE) CON TAPON A PRUEBA DE NIÑOS+VASITO DE PLÁSTICO (PP).

### - 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.

Incluyen datos que avalan la reproducibilidad en la dosificación para el vaso de 20 ml que proponen como dispositivo de dosificación

### - 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 y los habituales para esta forma farmacéutica; excepto en el caso del del saborizante frutas del bosque y sunset yellow que cumplen especificaciones internas.

Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección

No se usan excipientes de origen animal por lo que ninguno de ellos están afectados por la monografía of Medicinal Product with Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents described in Ph. Eur (5.2.8), or by the Note for Guidance EMEA/410/01 rev 2 %Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products+;

Se identifican e incluyen en su apartado correspondiente los excipientes que són de declaración obligatoria: Excipientes con efecto conocido:

Contiene etanol 96%, glicerol (E-422), sorbitol líquido (E-420) y amarillo ocaso (E-110).

La composición del saborizante frutas del bosque está definida

### - 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 de rosca con cierre a prueba de niños y FRASCO DE CRISTAL ÁMBAR (PP/PE) CON TAPON A PRUEBA DE NIÑOS+VASITO DE PLÁSTICO (PP). 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:

Frasco + Vaso dosificador - FRASCO DE CRISTAL ÁMBAR (PP/PE) CON TAPON A PRUEBA DE NIÑOS+VASITO DE PLÁSTICO (PP) - 240 ml

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: 6 meses

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Cond. Conservación Abierto: No conservar a temperatura superior a 25°C

Frasco + Vaso dosificador - FRASCO DE CRISTAL ÁMBAR (PP/PE) CON TAPON A PRUEBA DE NIÑOS+VASITO DE PLÁSTICO (PP) - 160 ml

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: 6 meses

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Cond. Conservación Abierto: No conservar a temperatura superior a 25°C

Tapón - de rosca con cierre a prueba de niños - 160 ml y 240 ml

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: 6 meses

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Cond. Conservación Abierto: No conservar a temperatura superior a 25°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un solución oral que contiene el principio activo, paracetamol, fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro y guaifenesina en la misma forma que el medicamento de referencia Beechams All in One Liquid, 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 tratarse de una solución oral con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa muy semejante a la del producto de referencia, está exento de realizar estudios de bioequivalencia si no contiene excipientes que puedan afectar a la motilidad y a la absorción en el tracto gastrointestinal, y si los contiene que sea cuantitativamente muy similar.

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

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol, fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro y guaifenesina están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Al tratarse de una solución oral en el momento de la administración (sin grandes diferencias en excipientes críticos), está exento de realizar estudios de bioequivalencia.

#### 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, fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro y guaifenesina, están suficientemente demostradas. El medicamento Paracetamol/Guaifenesina/Fenilefrina hidrocloreuro Benel 25/10/0,5 mg/ml solución oral es equivalente. Por tanto, se recomienda su autorización.