



Informe Público de Evaluación

Tramadol Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras 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 Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras EFG

Principio Activo

TRAMADOL

Titular de la autorización de comercialización

MABO-FARMA, S.A

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

11/10/2016

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 Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tramadol Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (tramadol, en forma de tramadol hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Adolonta 50 mg cápsulas duras, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de 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 Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras 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 Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras 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.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y están en línea con los requerimientos de la monografía de Ph.Eur. para Tramadol hidrocloreto. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre 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: cápsula de gelatina dura de tamaño 0 de color amarillo marcadas en la tapa con tinta negra con 50+, rellenas de polvo blanco o casi blanco.

La composición cualitativa es:

TRAMADOL HIDROCLORURO
AGUA PURIFICADA
AMONIACO, DISOLUCION CONCENTRADA DE
BUTANOL
CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
ETANOL ANHIDRO
GELATINA
ISOPROPILICO, ALCOHOL
LACA SHELLAC
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172, CI=77499)
POTASIO, HIDROXIDO DE
PROPILENGLICOL
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Las CÁPSULA DURA se acondicionan en Al/PVC/PE/PVdC, Aluminio/PVC-PVDC(120), aluminio/PVC-PVDC(60) y Bote de HDPE.

- 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 o cumplen con la Legislación Europea.

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

Excipientes de declaración obligatoria: almidón glicolato sódico (tipo A) de patata.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur o cumplen con la Directiva Europea.

Ninguno de los excipientes es de origen animal excepto las cápsulas vacías de gelatina las cuales presentan declaración de que no existe riesgo de contaminación EEB.

- 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 Al/PVC/PE/PVdC, Aluminio/PVC-PVDC(120), aluminio/PVC-PVDC(60) y Bote de HDPE. 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:

Blister - Aluminio/PVC-PVDC(120) - 20, 60 y 500 cápsulas duras

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - aluminio/PVC-PVDC(60) - 20, 60 y 500 cápsulas duras

Val. Propuesta: 27 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Al/PVC/PE/PVdC - 20, 60 y 500 cápsulas duras

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 20, 60 y 500 cápsulas duras

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura que contiene el principio activo tramadol en la misma forma de hidrocloreuro que el medicamento de referencia Adolonta. 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 50 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

3396/14

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lotus Labs Pvt. Ltd., St. Johns National Academy of Health Sciences, 141/2, John Nagar, Koramangala III Block, Bangalore, 560 034 India.

Centro analítico: Lotus Labs Pvt. Ltd., No. 07, Jasma Bhavan Road, Millers Tank Bed Area Vasanthanagar, Bangalore - 560 052, 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 50 mg cápsulas duras (Medreich, India). Número de lote: 440588A. Tamaño del lote: 520.000. Caducidad: 09/2016. Contenido: 101.6%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Zydol 50 mg cápsulas duras (Grünenthal, Alemania). Número de lote: 149E01. Caducidad: 08/2018. Contenido: 101.5%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 32 sujetos, 31 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto no se personó en el periodo II por motivos personales.

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

5.4-9.6 h.

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de tramadol 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).

4.2.1.9. 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	101.81	97.79-106.00
AUC _{0-t}	100.79	97.30-104.39

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 tramadol, en forma de tramadol hidrocloreuro, 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 tramadol, en forma de tramadol hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Tramadol Laboratorios Mabo-Farma 50 mg cápsulas duras EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.