

Informe Público de Evaluación

PARACETAMOL CODRAMOL 1 G 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⁾

PARACETAMOL CODRAMOL 1 G COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

PARACETAMOL

Titular de la autorización de comercialización

FARMALIDER S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/11/2017

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Paracetamol Codramol 1 g comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Paracetamol Codramol 1 g comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paracetamol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Gelocatil 1 g comprimidos, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de paracetamol 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 Codramol 1 g 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 Paracetamol Codramol 1 g 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

PARACETAMOL CODRAMOL 1 G COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo PARACETAMOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

2.1. Sustancia Activa

PARACETAMOL

Se proponen 2 fabricantes para la sustancia activa:

FABRICANTE A

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

El fabricante de la sustancia activa Paracetamol posee certificado de Ph. Eur., para las instalaciones que figuran en la solicitud.

Incluyen la declaración de la QP de TOLL Pharma y FROST Iberica del cumplimiento de GMP en la elaboración de la sustancia activa.

Dicha declaración está basada en una auditoría realizada en los lugares propuestos

El CEP incluye prueba para un solvente residual

El fabricante garantiza por escrito que no se emplean en la fabricación de paracetamol material humano o de origen animal.

Así mismo se garantiza al solicitante que se les informará de posibles cambios en la fabricación de la sustancia activa y que puedan afectar a la calidad de la misma.

Adjuntan certificados de 3 lotes fabricados con posterioridad a la emisión del CEP

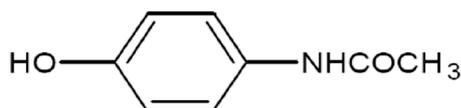
- Nomenclatura

INN: Paracetamol

Nombre químico: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Estructura

Structural formula:



Molecular formula: $C_8H_9NO_2$

Molecular weight: 151.16

CAS No: [103-90-2]

Fórmula molecular: $C_8H_9NO_2$

Peso molecular: 151,2

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

- Propiedades generales

Forma física: Polvo cristalino blanco, inodoro.

Actividad óptica: No hay carbonos quirales en la molécula.

Isómeros Cis-trans: no se informó isómeros.

Polimorfismo: Polimorfismo no informado.
Enantiómeros: Enantiómeros no informados.
Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno y soluble en agua hirviendo y NaOH.

- Fabricación

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

- Control de la sustancia activa

Se incluyen unas únicas especificaciones por parte del solicitante para los dos lugares propuestos de fabricación.
Procedimientos analíticos. se aporta CEP.
Validación de métodos: se aporta CEP.
Justificación de las especificaciones. se aporta CEP.

- Envase /cierre- Estabilidad

Están definidos en el CEP

FABRICANTE B

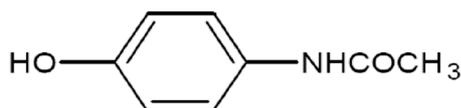
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP
El fabricante de la sustancia activa Paracetamol posee certificado de Ph. Eur., para las instalaciones que figuran en la solicitud.
Incluyen la declaración de la QP de TOLL Pharma y FROST Iberica del cumplimiento de GMP en la elaboración de la sustancia activa.
Dicha declaración está basada en una auditoría realizada en los lugares propuestos
El CEP no incluye pruebas adicionales.

El fabricante garantiza por escrito que no se emplean en la fabricación de paracetamol material humano o de origen animal.
Así mismo se garantiza al solicitante que se les informará de posibles cambios en la fabricación de la sustancia activa y que puedan afectar a la calidad de la misma.
Adjuntan certificados de 3 lotes fabricados con posterioridad a la emisión del CEP

- Nomenclatura

INN: Paracetamol
Nombre químico: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide
Estructura

Structural formula:



Molecular formula: C₈H₉NO₂
Molecular weight: 151.16

CAS No: [103-90-2]
Fórmula molecular: C₈H₉NO₂
Peso molecular: 151,2

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

- Propiedades generales

Forma física: Polvo cristalino blanco, inodoro.
Actividad óptica: No hay carbonos quirales en la molécula.
Isómeros Cis-trans: no se informó isómeros.
Polimorfismo: Polimorfismo no informado.
Enantiómeros: Enantiómeros no informados.
Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno y soluble en agua hirviendo y NaOH.

- Fabricación

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

- Control de la sustancia activa

Se incluyen unas únicas especificaciones por parte del solicitante para los dos lugares propuestos de fabricación.
Procedimientos analíticos. se aporta CEP.
No incluye ensayos adicionales a los de farmacopea europea.
Validación de métodos: se aporta CEP.
Justificación de las especificaciones. se aporta CEP.

- Envase /cierre

No está definido en el CEP
La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno de baja densidad selladas e incluidas en bidones de fibra, y debe mantenerse protegido de la luz conforme se indica en la monografía de Farmacopea Europea correspondiente

- 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-

PRODUCTO INTERMEDIO: PARACETAMOL GRANULES DC 90% (KRISOPAP- 90F)

La composición del intermedio: PARACETAMOL GRANULES DC 90% (KRISOPAP- 90F) es:
(excipientes y agua purificada).

1. Starch Pregelatinized Ph.Eur.
2. Povidone (K-30) Ph.Eur.
3. Crospovidone Ph.Eur.
4. Stearic Acid 50 Ph.Eur

Dos fabricantes de producto intermedio:

Fabricante A

El proceso de fabricación del intermedio está suficientemente descrito y la reproducibilidad en la fabricación está avalada por resultados de lotes que están dentro de las especificaciones propuestas

Las especificaciones son apropiadas.

Los métodos de control están descritos y validados convenientemente

No se utilizan disolventes orgánicos en la producción de Paracetamol DC 90

Se incluyen certificados analíticos para lotes.

Envase cierre: Doble bolsas de PE en tambores de fibra ; Se incluyen las especificaciones para ambos materiales

Se propone un periodo de retest de tres (3) años, cuando se conservan en recipientes herméticos, resistentes a la luz, y se almacenan en No más de 27°C, y Humedad Relativa no más del 75%.

Se definen las condiciones de transporte y conservación del intermedio (Krisopap 90F), hasta los lugares de fabricación propuestos para el producto terminado

Se certifica que el plazo de validez se fija teniendo en cuenta lo establecido en la Guía CPMP/QWP/072/96 ya que el inicio de la fabricación de los gránulos es considerado como la primera etapa del proceso de fabricación

Fabricante B

El proceso de fabricación del intermedio está suficientemente descrito y la reproducibilidad en la fabricación está avalada por resultados de lotes que están dentro de las especificaciones propuestas

Las especificaciones son apropiadas.

Los métodos de control están descritos y validados convenientemente

No se utilizan disolventes orgánicos en la producción de Paracetamol DC 90

Se incluyen certificados analíticos para lotes.

Envase cierre: Doble bolsas de LDPE. Incluidas en tambor de fibra; Se incluyen las especificaciones para ambos materiales

Se propone un periodo de retest de 60 meses, sin condiciones especiales de conservación

Se definen las condiciones de transporte y conservación del intermedio (Krisopap 90F), hasta los lugares de fabricación propuestos para el producto terminado

Se certifica que el plazo de validez se fija teniendo en cuenta lo establecido en la Guía CPMP/QWP/072/96 ya que el inicio de la fabricación de los gránulos es considerado como la primera etapa del proceso de fabricación

Independientemente de la fuente de suministro el solicitante incluye unas únicas especificaciones para el producto intermedio PARACETAMOL GRANULES 90% (KRISOPAP 90F)

2.2. Producto Final

Se proponen dos fabricantes de producto terminado.

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos son oblongos, de color blanco y ranurados por una de sus caras.

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales

La composición cualitativa es
PARACETAMOL
AGUA PURIFICADA
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO de maiz
CELULOSA MICROCRISTALINA
CROSPOLIDONA
ESTEARATO DE MAGNESIO de origen vegetal
ESTEARICO, ACIDO
POVIDONA K30

Los comprimidos se acondicionan en PVC/PVDC-Al.

- 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.

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito por parte de los dos fabricantes propuestos 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 para ambos fabricantes 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 PVC/PVDC-AI. 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 - PVC/PVDC-AI - 20

Val. Propuesta: 60 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PVDC-AI - 40

Val. Propuesta: 60 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Madrid, 13 Noviembre 2017

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo paracetamol en la misma forma que el medicamento de referencia Gelocatil. 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (paracetamol) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

4.3. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios *in vitro* de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico: Paracetamol no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad: Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) a $37\pm 1^\circ\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal. Presentan una tabla con resultados, sin aportar el protocolo, como se ha realizado el estudio, validación del método analítico etc.

Paracetamol. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 1 g

Contenido de los comprimidos: 1 g.

pKa: 9.5

La solubilidad del paracetamol se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: [Guideline on the investigation of bioequivalence](#) (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01).

Fecha de aprobación del protocolo: 02/09/2017.

Nombre del protocolo: ID-21071005-SAT/P_SRI DRISHNA/ ID-21071005-SAT/P_ABQUIU.

Centro: Farmalider S.A. D/ Aragoneses 2, Alcobendas 28108 Madrid.

Fecha de realización: diciembre 2017.

Presentan el certificado del cumplimiento de NCF.

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión.

Estabilidad del paracetamol a 24 y 48 horas en los pHs 1.2, 4.5 y 6.8. Estudio: ID21010210-STABILITY IN SOLUTION/P_ANQUIU

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 4.5), la solubilidad de paracetamol es de 12.78 mg/ml, estando este valor muy por encima del valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (1000 mg/ 250 mL=4 mg/mL).

Permeabilidad / absorción: Según la ficha técnica del innovador, por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. Por este motivo el paracetamol se clasifica como molécula de clase I. (Final Minutes of the meeting on 23-25 January 2017 by the CMDh on 22 February 2017. EMA/CMDh/100604/2017: *The EMA presented the PKWP response to the CMDh question on BCS classification of paracetamol. PKWP concluded that paracetamol can be considered a BCS class I drug and that the BCS-classification is not dose-(concentration-) dependent.*)

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos y son cualitativamente idénticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, y 30 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Nombre del estudio: ID-21071005-PC

Centro: Farmalider S.A. D/ Aragoneses 2, Alcobendas 28108 Madrid.

Fecha de aprobación del protocolo: 04/2017

Fechas de la parte experimental: 12/2017

Validación: Linealidad, exactitud y precisión.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes (del producto test y referencia).

Paracetamol Codramol 1 g comprimidos: Números de lote: P90-3. Fecha fabricación: 11/2013. Tamaño lote: 152.671. Tamaño lote comercial: 1.250.000. Fecha caducidad: 04/2018. Contenido: 101 %.

Paracetamol Codramol 1 g comprimidos: Números de lote: 171M. Fecha fabricación: 12/2017. Tamaño lote: 152.671. Tamaño lote comercial: 1.250.000. Fecha caducidad: 09/2022. Contenido: 101 %.

Paracetamol Codramol 1 g comprimidos: Números de lote: 150M. Fecha fabricación: 11/2017. Tamaño lote: 152.671. Tamaño lote comercial: 1.250.000. Fecha caducidad: 08/2022. Contenido: 103 %.

Gelocatil 1 g comprimidos: Números de lote: K003. Fecha de caducidad: 06/2018. Contenido: 97%.

Gelocatil 1 g comprimidos: Números de lote: L001. Fecha de caducidad: 02/2020. Contenido: 98%.

Gelocatil 1 g comprimidos: Números de lote: L009. Fecha de caducidad: 05/2020. Contenido: 98%.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente 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 eficacia y seguridad del principio activo paracetamol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El medicamento Paracetamol Codramol 1 g comprimidos es equivalente al producto de referencia por lo que se recomienda su autorización.