



# Informe Público de Evaluación

## ANTIDOL NOCHE 500 MG / 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

*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>

ANTIDOL NOCHE 500 MG / 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

### Principio Activo

DIFENHIDRAMINA, PARACETAMOL

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

18/05/2018

### 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 Antidol Noche 500 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Antidol Noche 500 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (paracetamol y difenhidramina, en forma de difenhidramina hidrocloreto) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia europeo Panadol Night Pain 500/25 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional conforme a un dossier completo.

La seguridad y la eficacia de paracetamol y difenhidramina, en forma de difenhidramina 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. Antidol Noche 500 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película 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 Antidol Noche 500 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<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

ANTIDOL NOCHE 500 MG / 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA contiene como principio activo PARACETAMOL y DIFENHIDRAMINA, en forma de DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

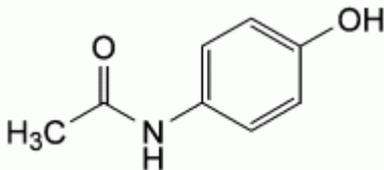
PARACETAMOL

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

#### - Nomenclatura

INN: Paracetamol  
Nombre químico: N-(4-Hidroxifenil) acetamida

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Masa molecular: 151.2  
CAS No: 103-90-2

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 o su última versión.

#### - Propiedades generales

Aspecto: polvo cristalino blanco o casi blanco.

Solubilidad: bastante soluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento y muy poco soluble en cloruro de metileno.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre

PARACETAMOL se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

#### - Estabilidad

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

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

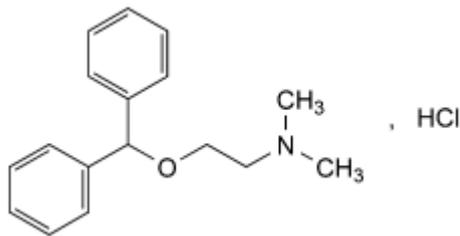
DIFENHIDRAMINA, en forma de DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO

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

#### - Nomenclatura

INN: Diphenhydramine hydrochloride  
Nombre químico: 2-(Diphenylmethoxy)-N,N-dimethylethanamine hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO  
Masa molecular: 291.8  
CAS No: 147-24-0

La sustancia activa DIFENHIDRAMINA, en forma de DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO, 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.

#### - Propiedades generales

Contenido: 99.0 - 101.0 % (sustancia seca).  
Apariencia: polvo cristalino blanco a amarillento.  
Solubilidad: muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol (96%).

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

PARACETAMOL y DIFENHIDRAMINA, en forma de DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

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

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

Comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula y de color azul/azul claro.

La composición cualitativa es:

DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO

PARACETAMOL

ALMIDON DE MAIZ

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO

AZUL FD&C 2, INDIGOTINA, CARMIN DE INDIGO (E 132, CI=73015)

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

ESTEARICO, ACIDO

HIPROMELOSA (E-469)

MACROGOL 400

POVIDONA K 30

TALCO

COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA, se acondiciona en PVC/PVDC/Aluminium.

### - 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

Uso de excipientes especiales /

Excipientes de declaración obligatoria: /

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/Aluminium. 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/Aluminium - 10 film-coated tablets

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación.

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, paracetamol y difenhidramina (en forma de difenhidramina hidrocloreto) en la misma forma que el medicamento de referencia Panadol Night Pain 500/25 mg. 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 y III (paracetamol y difenhidramina, respectivamente), con las mismas sustancias activas (paracetamol y difenhidramina hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos recubiertos con película).

### 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 o clase III (altamente soluble y altamente permeable, o altamente soluble y poco permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador y con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) o rápidos (>85% en 30 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8 en el caso de clase I, si bien para sustancias de clase III la composición debe ser igual cualitativamente y muy similar cuantitativamente, con perfiles de disolución muy rápidos.

### 4.3. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios in vitro de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como clase I o clase III. 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 el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

#### Características de los principios activos:

Margen terapéutico: Paracetamol y difenhidramina no se consideran fármacos 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, 5.8 y 6.8) a  $37\pm 1^\circ\text{C}$  y se demuestra que la dosis máxima recomendada de ambos fármacos se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

#### Paracetamol. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 1 G

Contenido de los comprimidos: 500 mg.

pKa1= 9.5

La solubilidad de 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: 03/11/2014

Centro: Dar Al-Dawa Research & Development Department, Amman, Jordania.

Fecha de realización: 03-05/11/2014

Validación: Protocolo: RDP2017-059. Fecha firma: 25/09/2017.

Página 6 de 8

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión. Estabilidad de paracetamol 24 horas a temperatura ambiente. Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas. Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

**Difenhidramina.** Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 50 mg

Contenido de los comprimidos: 25 mg.

pKa1= 9.12

La solubilidad de difenhidramina 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: 11/2014

Centro: Dar Al-Dawa Research & Development Department, Amman, Jordania.

Fecha de realización: 23-25/11/2014

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linearidad, exactitud y precisión. Estabilidad de difenhidramina 24 horas a temperatura ambiente.

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

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que tanto paracetamol como difenhidramina son moléculas altamente solubles.

Permeabilidad / absorción: La bibliografía aportada permite clasificar la difenhidramina como una sustancia de clase I de alta permeabilidad, si bien sufre efecto de primer paso.

**Características de la forma farmacéutica:**

Composición y excipientes:

El producto test tiene como excipientes: maíz pregelatinizado, povidona, talco, ácido esteárico, hipromelosa, macrogol 400.

El producto de referencia tiene como excipientes: maíz pregelatinizado, povidona, talco, ácido esteárico, hipromelosa, PEG 3350, sorbato potásico, dióxido de titanio, triacetina.

A la vista de los excipientes se considera que las pequeñas diferencias se dan en excipientes de la cubierta y no tienen impacto en la absorción.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 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, 30, y 45 min.

Centro: Dar Al-Dawa Research & Development Department, Amman, Jordania.

Fecha de aprobación del protocolo: 11/06/2014

Fechas de la parte experimental: Lote PXDAT/16: 09/07/2014-04/02/2015. Lote PXDAT/29: 20/05/2017-12/08/2015

Validación: Protocolo: RDV2017-085. Fecha firma: 12/10/2017 para pH 4.5 y 6.8, si bien para HCL fue el 27/05/2014. Las fechas posteriores de los pHs 4.5 y 6.8 son debidas a que se solicitaron estos requisitos durante la evaluación del dossier. Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GMP.

Antidol Noche: 500/25 mg comprimidos recubiertos con película: Número lote: PXDAT/29 (test#2). Fecha de fabricación: 03/2016. Fecha de caducidad: 03/2018. Contenido: Paracetamol: 99.6%. Difenhidramina: 99.8%:

Antidol Noche: 500/25 mg comprimidos recubiertos con película: Número lote: PXDAT/16 (test #1). Fecha de fabricación: 06/2014. Fecha de caducidad: 06/2016. Contenido: Paracetamol: 98.4%. Difenhidramina: 99.8%:

Panadol Night (Irlanda) 500/25 mg comprimidos recubiertos con película: Número lote: 3180240. Fecha de caducidad: 01/2015. Contenido: Paracetamol: 99.8%. Difenhidramina: 101.9%:

Panadol Night (UK) 500/25 mg comprimidos recubiertos con película: Número lote: 3490700. Fecha de caducidad: 08/2015. Contenido: Paracetamol: 96.9%. Difenhidramina: 97.0%:

Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

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

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol y difenhidramina, en forma de difenhidramina hidrocloreuro, 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 y difenhidramina, en forma de difenhidramina hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Antidol Noche 500 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado ser equivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.