

Informe Público de Evaluación

DIFENATIL 500 MG 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⁾

DIFENATIL 500 MG COMPRIMIDOS EFG

Principio Activo

PARACETAMOL

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/06/2025

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 Difenatil 500 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Difenatil 500 mg comprimidos EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paracetamol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Termalgin 500 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Difenatil 500 mg comprimidos EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Difenatil 500 mg 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 Difenatil 500 mg comprimidos EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento DIFENATIL 500 MG COMPRIMIDOS EFG, se presenta como COMPRIMIDO y contiene 500 mg de PARACETAMOL como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 3000 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de Aluminio/PVC.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

Nomenclatura

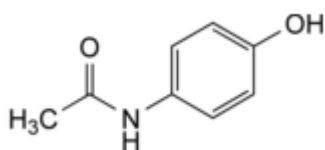
INN: PARACETAMOL

Número CAS: 103-90-2

Estructura

Fórmula estructural: $C_8H_9NO_2$

Masa molecular: 151.165 g/mol



Fórmula molecular:

Propiedades generales

Paracetamol es un polvo cristalino blanco o casi blanco, moderadamente soluble en agua, muy soluble en etanol (96%), muy ligeramente soluble en cloruro de metileno. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Dosis: 500 mg

Aspecto: Comprimidos blancos o casi blancos, redondos, planos, ranurados y fraccionables. El diámetro del comprimido es 13 mm.

Composición cualitativa:

PARACETAMOL

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO

ESTEARICO, ACIDO

POVIDONA K 30

Envase: Envases de 20 comprimidos en blíster de PVC/Aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Los comprimidos cumplen el ensayo de divisibilidad de Ph. Eur.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye el esquema de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster de PVC/aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 5 años

Condiciones de almacenamiento: No se requieren condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de paracetamol son conocidas. Como paracetamol es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Difenatil 500 mg comprimidos EFG es un producto genérico, no provocará un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA 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, salvo una revisión bibliográfica como parte de la documentación de apoyo en el módulo 5.4.

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 **) y la ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers (EMA/CHMP/ICH/493213/2018) 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 similar composición cualitativa y cuantitativa 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 1.1, 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 (1.1– 6.8) y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Paracetamol. Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SmPC: 1000 mg
Contenido de los comprimidos: 500 mg.
pKa1= 9.38

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.y de la guía ICH M9.

4.3.1 Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes:

Sin excipientes que afecten a la biodisponibilidad.

Perfiles de disolución

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de paletas, a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pH de 1.1, 2.5, 4.5 y 6.8; con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20 y 30 min sin tensoactivos.

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

Lotes de estudio:

Los perfiles de disolución se realizaron con un lote del test vs uno de la referencia:

Termalgin 500 mg comprimidos recubiertos con película (GSK, España): Número de lote: RL6V. Fecha de caducidad: 09/2025. Contenido: 99.4%.

Paracetamol 500 mg comprimidos (Laboratorios Normon S.A): Número de lote: V3KJ. Fecha fabricación: 04/04/2023. Tamaño lote: 1.200.0000 comprimidos. Tamaño lote comercial: 520.000-1.200.000 comprimidos. Fecha caducidad: 04/2028. Contenido: 100.0%.

Los perfiles de disolución realizados entre el test y la referencia son muy rápidos (clase I) debido a que se disuelve en 15 minutos más del 85% a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

4.3.2. 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.

4.3.3. 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Difenatil 500 mg comprimidos EFG, están suficientemente demostradas. Difenatil 500 mg comprimidos EFG han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.