

Informe Público de Evaluación

TRAMADOL/DEXKETOPROFENO NORMON 75MG /25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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/DEXKETOPROFENO NORMON 75MG /25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, TRAMADOL HIDROCLORURO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

03/11/2025

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/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (dexketoprofeno trometamol y tramadol hidrocloreuro, en forma de tramadol hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Enanplus 75 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película 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. Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película 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/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento TRAMADOL/DEXKETOPROFENO NORMON 75MG /25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 25 mg de DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL y 75 mg de TRAMADOL HIDROCLORURO como sustancias activas. La dosis máxima diaria es 225 de tramadol y 75 mg de dexketoprofeno.

El medicamento se acondiciona en Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC y Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco).

2.1. Sustancia Activa - DEXKETOPROFENO

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento ASMF

Información general

La sustancia activa no presenta monografía en Ph. Eur.

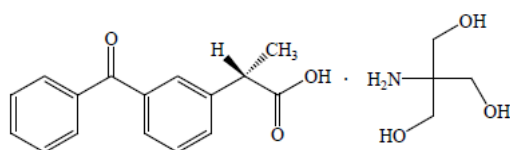
Nomenclatura

INN: DEXKETOPROFENO, en forma de DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

Número CAS: [156604-79-4]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 375.41 g/mol

Fórmula molecular: $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$

Propiedades generales

Polvo blanco o blanquecino cristalino, soluble en agua y alcohol, no higroscópico. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

El proceso de fabricación se describe con suficiente detalle. Las especificaciones de los materiales empleados en la síntesis son adecuadas. Se definen y controlan las impurezas (incluidos los disolventes residuales) de estos materiales que pueden influir en la calidad de la sustancia activa. Los criterios de aceptación de las etapas críticas de la síntesis se consideran apropiados. La información sobre la calidad de los intermedios y su control es adecuada.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran apropiadas y sus límites justificados. Los métodos analíticos se describen correctamente y su validación se realiza de acuerdo a ICH. Los resultados analíticos de los lotes avalan una producción consistente de la sustancia activa.

Sistema envase/cierre

La sustancia activa se envasa en bolsas de polietileno. La elección del envase se justifica correctamente. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

TRAMADOL HIDROCLORURO

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

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

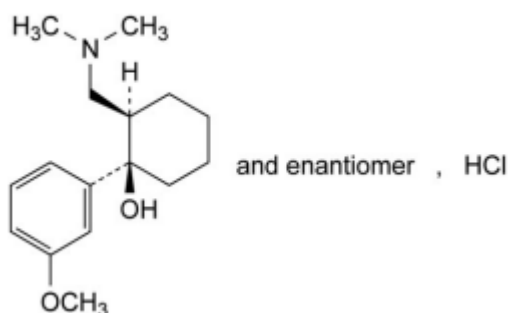
Nomenclatura

INN: TRAMADOL, en forma de TRAMADOL HIDROCLORURO

Número CAS: [36282-47-0]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 299,8 g/mol

Fórmula molecular: $C_{16}H_{26}ClNO_2$

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o blanquecino, muy soluble en agua y metanol, poco soluble en acetona.

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. <e incluyen el/los ensayo/s adicional/es pertinentes.>

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 RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 75mg/25 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, elípticos, biconvexos y marcado "T D" en una cara con barra de rotura y anónimo en la otra. La dimensión de los comprimidos recubiertos es de 14.4 mm de longitud y 6.5 mm de ancho.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Composición cualitativa:

DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

TRAMADOL HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO

HIDROXIPROPILCELULOSA

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY II 85F18422 BLANCO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- MACROGOL
- POLI (ALCOHOL VINILICO)
- TALCO

Envase: Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC y Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco).

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.

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 suficientes datos 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 Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC y Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco). 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:

- Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC: 24 meses
- Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco): 18 meses

Condiciones de almacenamiento:

- Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco): Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de tramadol y dexketoprofeno son conocidas. Como tramadol y dexketoprofeno son sustancias activas ampliamente utilizadas y conocidas, 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 ambiental

Dado que Tramadol/dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película 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.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de dos fármacos de clase I, con la misma sustancia activa (dexketoprofeno y tramadol, en forma de tramadol 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 **) 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 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 los principios activos como altamente solubles y altamente permeables. 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 de los principios activos:

Margen terapéutico

Ni el tramadol ni el dexketoprofeno 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

Para ambos principios activos, se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (0.1 N HCL, 3.0, 4.5, 5.5 y 6.8) a $37\pm1^{\circ}\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

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

Se aportan datos de la estabilidad para el tramadol y para el Dexketoprofeno hasta 72 horas a distintas temperaturas. Se observa en todos los casos una degradación menor del 10%.

Tramadol: incluso al pH de mínima solubilidad (pH 4.5), la solubilidad del tramadol 47.95 mg/mL, siendo este valor muy superior al valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (100 mg/ 250 mL=0.40 mg/mL). Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Dexketoprofeno: incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad del tramadol 0.5366 mg/ml, siendo este valor superior al valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (25 mg/ 250 mL=0.1 mg/mL). Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que ambos principios activos son altamente solubles.

Permeabilidad / absorción:

Tramadol, tras la administración oral, se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo, pero su biodisponibilidad es de aproximadamente el 70% debido al metabolismo hepático. La diferencia entre el tramadol absorbido y el disponible no metabolizado probablemente se debe al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso después de la administración oral es de un máximo del 30% (Manoucheri, 2023).

Por lo tanto, se utilizan estudios de balance de masa para respaldar la absorción completa del fármaco. La administración de ¹⁴C-tramadol se absorbe rápida y casi completamente. Las principales vías metabólicas son la N- y O-desmetilación (reacciones de fase I) y la conjugación de compuestos O-desmetilados (reacciones de fase II). Se conocen 11 metabolitos, 5 originados por reacciones de fase I (M1 a M5) y 6 por reacciones de fase II (glucuronidos y sulfatos de M1, M4 y M5). Los 5 metabolitos de fase I son el mono-O-desmetil-tramadol (M1), el mono-N-desmetil-tramadol (M2), el di-N-desmetil-tramadol (M3), el tri-N,O-desmetil-tramadol (M4) y el di-N,O-desmetil-tramadol (M5). El M1 y los conjugados de M1, el M5 y los conjugados de M5 y el M2 son los principales metabolitos, mientras que el M3, el M4 y los conjugados de M4 se formaron solo en cantidades menores. El fármaco inalterado (aproximadamente el 30% de la dosis) y los metabolitos (60%) se excretan principalmente a través de los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada, el residuo de la radiactividad aplicada aparece en las heces en un 10% (Lintz, 1981, Health Canada, 2022, Scott 2000).

Dexketoprofeno trometamol tiene una disolución rápida en el intestino. El dexketoprofeno trometamol es más de 100 veces más soluble en agua que la forma de ácido libre. Estas propiedades conducen a una absorción más rápida y completa en el tracto gastrointestinal, lo que resulta en una exposición mínima del fármaco a la luz intestinal y menor toxicidad gastrointestinal (Chivte, 2009). Teniendo en cuenta los métodos in vitro estandarizados utilizando células Caco-2, el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) del dexketoprofeno es de $81,6 \times 10^{-6}$ cm/s en células Caco-2, y la permeabilidad intestinal efectiva (Peff) del dexketoprofeno en humanos es de 3,37 cm/h, lo que indica una alta permeabilidad (García-Arieta, 2015).

Dexketoprofeno:

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes

A la vista de estas composiciones se puede concluir que no contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución (cestillos), a 100 rpm, a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5, 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20 y 30 min.

Para el tramadol: se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Para el dexketoprofeno: se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs 4.5, 6.8 y medio QC. A pH 1.2 se demuestra que la disolución es superior al 85% en 30 minutos y los valores de f2 se encuentran por encima de 50.

Se adjunta la confirmación de cumplimiento de GLP y GMP.

Los perfiles de disolución se realizaron con un lote del producto test y un lote del producto de referencia.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo dexketoprofeno y tramadol, en forma de tramadol hidrocloreuro están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Los estudios in vitro presentados para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se consideran adecuados y los resultados 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. El medicamento Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75mg /25 mg comprimidos recubiertos con película EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.