

Informe Público de Evaluación

DOLOSTOP 500 MG SUSPENSIÓN ORAL

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⁾

DOLOSTOP 500 MG SUSPENSIÓN ORAL

Principio Activo

PARACETAMOL

Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/07/2026

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 de los medicamentos Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral tienen la misma composición cualitativa en principio activo (paracetamol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Calpol Six Plus 250 mg/5ml Sugar/Colour Free Oral Suspension, que fue autorizado por procedimiento nacional. Sin embargo, difieren en la composición cuantitativa.

La calidad, seguridad y eficacia de Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral se solicitan como medicamentos híbrido (artículo 10.3 de la Directiva 2001/83/CE) 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 Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral 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 DOLOSTOP 500 MG SUSPENSIÓN ORAL, se presenta como SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRE y contiene 500 mg de PARACETAMOL como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 3 g. El medicamento se acondiciona en sobres formados por sobres de PET/aluminio/PE/PET/PE.

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.

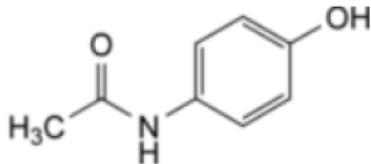
Nomenclatura

INN: PARACETAMOL

Número CAS: [103-90-2]

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 151.2 g/mol

Fórmula molecular: C₈H₉NO₂

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco, ligeramente soluble en agua, muy soluble en etanol (96%) y muy ligeramente soluble en cloruro de metileno. Presenta polimorfismo y estereoisomerismo.

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 los ensayos adicionales 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: suspensión oral en sobre

Dosis: 500 mg

Aspecto: suspensión roja con olor a fresa acondicionada en sobres unidosis

Página 2 de 6

Composición cualitativa:

PARACETAMOL

CARMÍN 43% (rojo carmín/ rojo cochinilla/ ácido carmínico (E 120, CI 75470), glucosa)

AGUA PURIFICADA

AROMA DE FRESA (sustancias aromatizantes, sustancias aromatizantes naturales, propilenglicol)

BENZOATO DE SODIO (E 211)

CELULOSA MICROCRISTALINA-CARMELOSA SODICA

EDETATO DE DISODIO

GLICEROL (E 422)

MALTITOL LIQUIDO (E 965)

POLISORBATO 80

AROMA ENMASCARANTE (sustancias aromatizantes, sustancias aromatizantes naturales, propilenglicol, agua)

SORBITOL LIQUIDO NO CRISTALIZABLE (E420)

SUCRALOSA

XANTANO, GOMA DE

Envase: sobres de PET/aluminio/PE/PET/PE**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 sobres de PET/aluminio/PE/PET/PE. 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: 30 meses**Condiciones de almacenamiento:** no requiere 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)

La aprobación del producto no modificará la cantidad total de paracetamol liberada en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesario realizar estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido (artículo 10.3 de la Directiva 2001/83/CE) 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 100 mg/mL.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis (100 mg/mL) en diferentes presentaciones de 5 mL, 6.5 mL y 10 mL conteniendo 500 mg, 650 mg y 100 mg, de paracetamol respectivamente, por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

C1B03527: Estudio de dosis única (100 mg/mL) en ayunas sin agua.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

C1B03527

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited. Dream Arcadia, Opp. Mayfair Atrium, Vadsar-Kalali Ring Road Vadodara – 390012, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited. Cliantha Corporate TP 86, FP 28/1, Off S.P. Ring Road, Sarkhej, Ahmedabad-382210, Gujarat, 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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas sin agua.

4.3.1.3. Formulación del test

DOLOSTOP 1 G (100 mg/mL) suspensión oral en la forma farmacéutica (Kern Pharma, S.L., Terrasa (Barcelona), España). Número de lote: 23200314. Tamaño del lote: 373.832 sobres (equivalente a 4.000 litros). Caducidad: 21/10/2024. Contenido: 100.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Calpol Six Plus 250 mg/5 mL sugar/colour free Oral Suspension (paracetamol) (Johnson & Johnson, Ireland). Número de lote: Y0362R. Caducidad: 01/2026. Contenido: 97.0%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

4 días.

4.3.1.7. Semivida

4 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de paracetamol 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).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.10. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Confidence Intervals	CV%
AUCt ($\mu\text{g/mL}$)*(hr)	89.34	(87.33%; 91.39%)	6.623
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	95.52	(90.00%;101.37%)	17.422

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 T_{max} .

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 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.

4.5. 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 de los medicamentos Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Dolostop 1 g, 650 mg y 500 mg suspensión oral han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.