

## ***Paxiflas®: nueva combinación bucodispersable de tramadol/paracetamol para el tratamiento del dolor moderado a intenso***

C. Tornero-Tornero<sup>1</sup>, J. Galván<sup>2</sup>, I. García<sup>2</sup>, M. Boyer<sup>3</sup> y J. Orduña Valls<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>2</sup>Departamento Médico. Laboratorios Gebro Pharma S.A. <sup>3</sup>Departamento Clínico. Athena Drug Delivery Solutions Pvt Ltd

Tornero-Tornero C, Galván J, García I, Boyer M y Orduña Valls J. Paxiflas®: nueva combinación bucodispersable de tramadol/paracetamol para el tratamiento del dolor moderado a intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2017;24(2):59-67.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Paxiflas® is the combination of tramadol HCl/paracetamol (37.5/325 mg) in fast disintegrating tablets (FDTs), commercialized by Laboratorios Gebro Pharma S.A. The FDTs are intended to be placed in the mouth, where they are rapidly disintegrated without the need of water. They are aimed to active patients who do not have access to drinking water all the time, busy individuals, or those who travel frequently. Moreover, they are especially indicated for individuals with difficulties in swallowing and the elderly and help to improve therapeutic compliance. In addition, the combination combines the rapid action of paracetamol with the longer action of tramadol hydrochloride.

**Objectives:** To demonstrate the bioequivalence between Paxiflas®, administered with or without water, and tablets of the reference product, Zaldiar®, administered with water, in healthy subjects under fasting conditions.

**Material and methods:** Open label, balanced, randomized, crossover, single oral dose, 3 treatment, 3 period, 3 sequence, with a washout period of 7 days for subsequent period I and II, and 8 days for period II and III. Subjects were randomized to receive single oral dose (2 tablets) of Paxiflas®, administered without water (product A) or with water (product B), and Zaldi-

ar® with water. Bioequivalence was considered if the 90 % confidence interval (90 % CI) of geometric mean ratio of  $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$  between test and reference product fell within the range of 80-125 % for (+) tramadol, (-) tramadol, and paracetamol. The secondary objective was to monitor the safety and tolerability of products A and B.

**Results:** Bioequivalence was evaluated in 38 subjects for product A and in 39 subjects for product B. Optimal plasma concentration levels of (+) tramadol were achieved at 0.75-3 h for product A, at 0.5-4 h for product B, and at 0.5-3 h for reference product. In the case of (-) tramadol, plasma levels were achieved at 0.75-3 h for product A, at 0.5-4 h for product B, and at 0.5-3 h for reference product. Finally, plasma levels of paracetamol were achieved at 0.25-2.5 h for the product A, at 0.5-2 h for product B, and at 0.25-2.5 h for reference product. Bioequivalence (90 % CI lying within the acceptable range of 80.00-125.00 %) was met in 38 subjects receiving product A and 39 subjects receiving product B. Tramadol HCl/paracetamol FDTs were well tolerated. A total of 6 adverse events (AEs) were reported during the study (headache, giddiness, pain in abdomen, itching on forearms and thighs, and elevated eosinophil count), of which 3 were expected and possibly related to the study product. The AEs were mild to moderate in severity. No serious AE was observed during the study.

**Discussion:** Data from the present study demonstrate the bioequivalence between Paxiflas® FDTs, administered with and without water in different periods, and tablets of Zaldiar®, administered with water, in terms of rate and extent of absorption under fasting condition.

**Key words:** Bioequivalence, tramadol, paracetamol, fast disintegrating tablets, pain, treatment.

## RESUMEN

**Introducción:** Paxiflas® es la combinación de clorhidrato de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) en forma de comprimidos bucodispersables de sabor mentolado, comercializado por Laboratorios Gebro Pharma S.A. Los comprimidos bucodispersables se dispersan rápidamente en la boca sin necesidad de agua. Están destinados a pacientes activos que no dispongan de agua en todo momento, personas ocupadas o que viajen con asiduidad. Además, son adecuados en personas con problemas de deglución y ancianos, y favorecen el cumplimiento terapéutico. Además, esta combinación aúna la rapidez de acción del paracetamol con la acción más prolongada del clorhidrato de tramadol.

**Objetivos:** Demostrar la bioequivalencia entre los comprimidos bucodispersables de Paxiflas®, administrados con y sin agua, y los comprimidos de referencia, Zaldiar®, administrados con agua, en voluntarios sanos en ayunas.

**Material y métodos:** Estudio abierto, balanceado, aleatorizado, cruzado, de dosis única, de 3 tratamientos en 3 periodos y 3 secuencias, y con un tiempo de lavado de 7 días entre el periodo I y II y de 8 días entre el II y III. Los voluntarios fueron asignados al azar para recibir una dosis oral única (2 comprimidos) de Paxiflas®, administrado sin agua (producto A) y con agua (producto B), y Zaldiar® con agua. Se consideró bioequivalencia cuando el intervalo de confianza del 90 % (IC 90 %) de la relación de la media geométrica de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-t}$  entre el producto en investigación A o B y el de referencia se encontró dentro del rango 80-12 % para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. El objetivo secundario consistió en evaluar la seguridad y tolerabilidad del producto en investigación A y B.

**Resultados:** Se evaluó bioequivalencia en 38 voluntarios para el producto A y en 39 para el producto B. Se alcanzaron concentraciones plasmáticas óptimas de (+) tramadol a las 0,75-3 h, para el producto A, a las 0,5-4 h para el B, y a las 0,5-3 h para el de referencia. En el caso del (-) tramadol se alcanzaron a las 0,75-3 h, para el A, a las 0,5-4 h para el B, y 0,5-3 h para el de referencia. Finalmente, para el paracetamol, se alcanzaron a las 0,25-2,5 h para el A, a las 0,5-2 h para el B, y a las 0,25-2,5 h para el de referencia. El IC 90 % de los parámetros principales se situó dentro de los rangos de aceptación del 80-125 % en los 38 voluntarios que tomaron el producto A y en los 39 que tomaron el B. Se reportaron un total de 6 acontecimientos adversos (AA) durante el estudio (dolor de cabeza, mareo, dolor abdominal, picor en antebrazos y muslos, y elevado recuento de eosinófilos), de los que 3 eran esperados y posiblemente relacionados con el producto en investigación. La intensidad de los AA fue desde leve a moderada. No se observó ningún AA grave.

**Conclusiones:** Los datos del presente estudio demuestran la bioequivalencia entre los comprimidos bucodispersables de Paxiflas®, administrados con y sin agua en diferentes periodos, y los comprimidos de Zaldiar®, administrados con agua, en términos de velocidad y magnitud de la absorción en condiciones de ayuno.

**Palabras clave:** Bioequivalencia, tramadol, paracetamol, bucodispersable, dolor, tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 17 % de la población adulta en España sufre de dolor crónico (1,2). En muchos pacientes, la administración de un único analgésico no consigue aliviar completamente el dolor (3), por lo que se usan terapias combinadas que requieren la administración de más de un fármaco. La asociación de dos agentes con mecanismos de acción complementarios, que potencien el efecto analgésico y reduzcan el riesgo a desarrollar posibles acontecimientos adversos (AA) (4), puede ser una opción terapéutica que mejore la comodidad y la adherencia del paciente.

La combinación de clorhidrato de tramadol y paracetamol está indicada para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso (5). Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Está compuesto de 2 enantiómeros: el isómero (+) presenta actividad preferente por el receptor opioide  $\mu$  y el isómero (-) actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina y potenciando el efecto analgésico del anterior (3,6). Por otra parte, el paracetamol es un analgésico no opioide cuyo mecanismo de acción no se conoce completamente (7). Se cree que actúa a nivel central y periférico, inhibiendo tanto la síntesis de prostaglandinas como la vía del óxido nítrico (8). La combinación de ambos analgésicos ha demostrado ser sinérgica y, con ello, más eficaz que los componentes por separado. Mientras que la acción del tramadol es lenta y de larga duración, la del paracetamol es rápida y de corta duración (9). La eficacia de la combinación se ha demostrado en el alivio del dolor dental postoperatorio, en la lumbalgia crónica y en el dolor agudo causado por la artrosis (3,10-12). Además, permite disminuir la dosis requerida de cada uno de los agentes y, con ello, reducir el riesgo de desarrollar AA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha detectado que hasta el 50 % de los pacientes incumple con su tratamiento, afectando negativamente a su eficacia terapéutica (13). De hecho, la OMS considera el incumplimiento de los tratamientos de las enfermedades crónicas “como un problema mundial de alarmante magnitud”. Uno de los factores que afecta a la adherencia a un tratamiento es la forma farmacéutica utilizada. Además, muchos pacientes tienen problemas a la hora de tragar comprimidos o cápsulas de gelatina dura (14). Los comprimidos bucodispersables son comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente sin necesidad de agua, lo que puede ayudar a mejorar el cumplimiento terapéutico (15). Debido a que no hay necesidad de masticarlos ni de ingerirlos con agua, permiten que puedan tomarse en cualquier momento y en cualquier lugar, por lo que están idealmente destinados a aquellos pacientes activos que no dispongan de agua en todo momento, por ejemplo jóve-

nes, personas ocupadas, personas para las que no sea el momento más adecuado el disponer de agua (trabajadores, deportistas, etc.) o que viajen con asiduidad. En este último caso, según el destino, puede ser más o menos complicado tener acceso a agua, o incluso si se dispone de ella puede que no sea potable o no se encuentre en perfectas condiciones para beber (16). Por otra parte, los comprimidos bucodispersables son adecuados en pacientes con problemas de deglución (disfagia), ancianos, encamados, víctimas de accidente cerebrovascular o con fallo renal, y para aquellos con problemas de desarrollo o volitivos para la deglución, como pacientes pediátricos, geriátricos y psiquiátricos (15). También es importante tener en cuenta a aquellos con aversión a los comprimidos y cápsulas (16), ya que varios estudios han demostrado que entre el 26-50 % de los pacientes tienen problemas a la hora de tragar estas formas farmacéuticas, principalmente debido al tamaño, la textura, la forma o el sabor (14). Otra de las ventajas que ofrecen los comprimidos bucodispersables es que, al disolverse tan rápidamente en la boca, se consigue una mejora en la biodisponibilidad y una rápida absorción entre la boca, faringe y esófago (15).

Paxiflas® es la combinación de clorhidrato de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) en forma de comprimidos bucodispersables, con sabor mentolado y que se disgregan en la boca en menos de 30 segundos. Ha sido comercializado por Laboratorios Gebro Pharma S.A., y se ha autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en julio de 2016 (17). Para obtener su registro y autorización de comercialización, se realizó un estudio de bioequivalencia frente a Zaldiar®, el producto de referencia en España de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) y comercializado por Grünenthal Pharma S. A. (18). El objetivo del estudio fue demostrar la bioequivalencia entre Paxiflas®, administrado con y sin agua en diferentes periodos, y Zaldiar®, administrado con agua, en individuos sanos en ayunas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

El estudio se llevó a cabo entre septiembre y noviembre de 2014 siguiendo un diseño abierto, balanceado, aleatorizado, cruzado, de dosis única, con 3 tratamientos de 3 periodos y secuencias distintos (periodo I: 25-27 de septiembre; periodo II: 2-4 de octubre; y periodo III: 10-12 de octubre), y con un tiempo de lavado de 7 días entre el periodo I y II y de 8 días entre el II y III. La duración total del estudio fue de 17 días. Los voluntarios sanos fueron asignados al azar para recibir una dosis oral única (2 comprimidos) del producto en investigación, Paxiflas®, administrado sin agua (producto A) o con agua (producto B), y

de Zaldiar® con agua (producto de referencia). Aunque el diseño fue abierto, la secuencia de administración de los productos se mantuvo ciega para el investigador. Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado antes de participar en el estudio. Tanto la versión final del protocolo del estudio como la del consentimiento informado fueron revisadas y aprobadas por el Comité Ético de Investigación Clínica en diciembre de 2013. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

### Participantes

El estudio se realizó en un total de 42 voluntarios sanos. Los principales criterios de inclusión en el estudio fueron: hombre o mujer (no gestante) de edad entre 18 y 45 años y peso  $\geq 50$  kg; índice de masa corporal entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>; no fumador; exploración física normal, signos vitales normales (presión sanguínea, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura axilar) y parámetros clínicos normales (hemograma, bioquímica, análisis de orina, electrocardiograma de 12 derivaciones y radiografía torácica); y sin antecedentes de alcoholismo. Los voluntarios fueron ingresados en el centro de estudio al menos 11 horas antes de la administración del fármaco y permanecieron en observación hasta 36 horas después. En el momento de la administración de cada producto, los voluntarios se encontraban en ayuno nocturno de, al menos, 10 horas.

### Productos y tratamientos

El producto en investigación Paxiflas® (clorhidrato de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg en comprimidos bucodispersables), comercializado por Laboratorios Gebro Pharma S. A., se evaluó administrado con y sin agua. En la administración sin agua (producto A), los voluntarios bebieron 20 ml de agua antes de la administración con el fin de humedecer la boca. A continuación, se colocaron en la lengua 2 comprimidos que chuparon sin masticar hasta su desintegración, ingiriendo la suspensión resultante sin agua adicional. En la administración con agua (producto B), la suspensión resultante fue ingerida con la ayuda de  $240 \pm 2$  ml de agua a temperatura ambiente. El producto de referencia Zaldiar® (clorhidrato de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg en comprimidos) fue administrado con  $240 \pm 2$  ml de agua a temperatura ambiente.

### Determinación analítica

Se extrajeron 19 muestras de sangre de todos los voluntarios desde 1 hora antes de la administración de cada producto

hasta 36 horas después (tomadas a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 36 horas postdosis).

### Evaluación farmacocinética y evaluación de la seguridad

Para evaluar la farmacocinética del producto en investigación A o B, cada voluntario debió haber recibido, al menos, el producto A y el de referencia, o el B y el de referencia, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas del (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol se midieron mediante un método analítico validado de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem (LC/MS/MS). La bioequivalencia relativa del producto en investigación (A y B) con respecto al de referencia se evaluó determinando los siguientes parámetros farmacocinéticos para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol: concentración plasmática máxima observada durante el estudio ( $C_{max}$ ), tiempo para alcanzarla ( $T_{max}$ ), área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para la última concentración disponible, usando la regla de trapecios ( $AUC_{0-t}$ ), constante de eliminación ( $K_e$ ) calculada mediante el semi-logaritmo de la curva de concentración plasmática-tiempo, usando el método de regresión de mínimos cuadrados, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de cero a infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ), calculado como  $AUC_{0-t}$  más la adición del cociente entre la última concentración disponible y  $k_e$ , y tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), calculado como la relación entre el logaritmo neperiano de 2 y  $k_e$ . La seguridad se evaluó mediante el reporte de AAs, exploración física, recogida de constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones y pruebas clínicas y de laboratorio.

### Determinación del tamaño de la muestra

Con la finalidad de conseguir una potencia estadística del 85 % para que el intervalo de confianza del 90 % (IC 90 %) de la relación de los valores logotransformados de  $C_{max}$  y AUC de los productos comparados quedase dentro del rango de bioequivalencia aceptado de 80-125 %, se estimó un número de 32 participantes. Esta estimación se basó en que la relación nula de los productos comparados sería de 0,95 y la máxima variación intraindividual del 25 % (19). Finalmente se propuso un número total de 42 participantes, por ser un estudio de 3 tratamientos y asumiendo la probabilidad de abandonos y retiradas.

### Análisis estadístico

Se consideró bioequivalencia cuando el IC 90 % de la relación de la media geométrica de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-t}$  entre el producto en investigación A o B y el de referencia se encon-

tró dentro del rango 80-125 % para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. La bioequivalencia estadística se determinó utilizando la prueba de Schuirmann (20). La media geométrica se obtuvo como el antilogaritmo (exponencial) de la media de mínimos cuadrados de los valores logotransformados. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para determinar posibles efectos del tratamiento, del periodo y de las secuencias en los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$  no transformados y transformados logarítmicamente para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. La diferencia de  $T_{max}$  entre los distintos productos se analizó con la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se calculó el IC 90 % para la proporción de la media geométrica de mínimos cuadrados para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. Salvo indicación expresa, los valores se muestran como la media aritmética junto con la desviación estándar (DE). El efecto significativo se estableció ante un valor  $p \leq 0,05$ . La aleatorización y el análisis farmacocinético mediante el modelo no-compartimental se realizó utilizando el programa SAS 9.2.

## RESULTADOS

Al tratarse de un estudio cruzado, todos los sujetos debían tomar cada uno de los productos: A, B y referencia. Del total de 42 voluntarios incluidos en el estudio, 38 recibieron la administración de, al menos, el producto A, 39 la del B, y 40 la del de referencia. El sujeto número 1 (secuencia seguida: B-referencia-A), el 4 (referencia-A-B) y el 22 (referencia-A-B) completaron al menos 2 periodos del estudio, tomando el de referencia en uno de los periodos. Se analizaron muestras de plasma de los 40 participantes que estuvieron involucrados en una o ambas comparaciones (A vs. referencia y B vs. referencia). La disposición de los sujetos durante el estudio se muestra en la Figura 1. La edad media de los mismos fue  $27,9 \pm 5,6$  años, con un peso medio de  $61,4 \pm 7,2$  kg, y una media de índice de masa corporal de  $22,3 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>. El (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol se absorbieron rápidamente tras la administración de cada uno de los productos. Se alcanzaron concentraciones plasmáticas adecuadas de (+) tramadol a las 0,75-3 h para el producto A, a las 0,5-4 h para el B, y a las 0,5-3 h para el producto de referencia (Figura 2). En el caso del (-) tramadol se alcanzaron a las 0,75-3 h para el A, a las 0,5-4 h para el B, y 0,5-3 h para el de referencia. Finalmente, para el paracetamol, se alcanzaron a las 0,25-2,5 h para el A, a las 0,5-2 h para el B, y a las 0,25-2,5 h para el de referencia.

### Bioequivalencia

Los parámetros farmacocinéticos logotransformados tras la administración de los productos de estudio (A y B) y el de referencia se presentan en la Tabla I. En el análisis de (+)

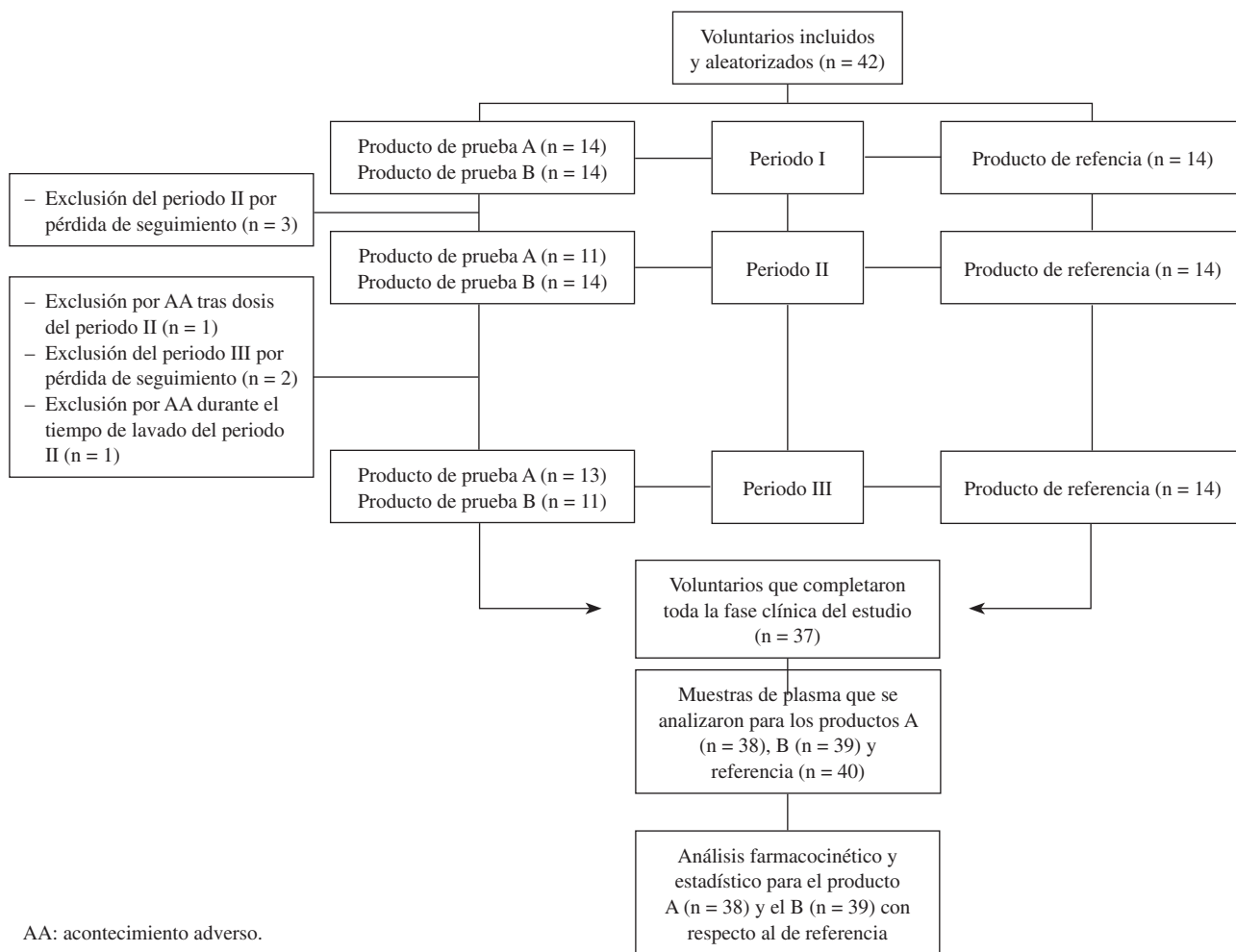


Fig. 1. Disposición de los sujetos a lo largo del estudio.

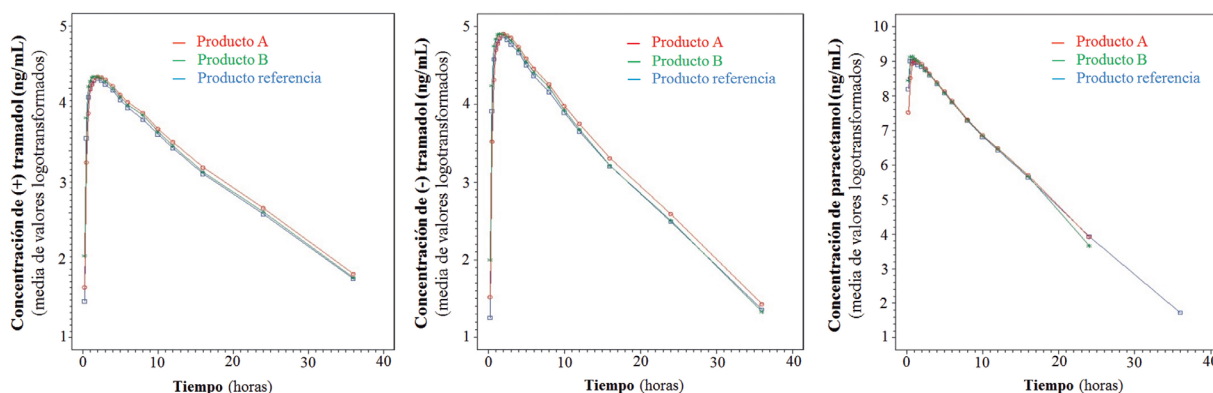


Fig. 2. Concentración plasmática de (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol tras la administración oral de cada uno de los productos en investigación.

tramadol, (-) tramadol y paracetamol, el IC 90 % de los parámetros principales se situó dentro de los rangos de aceptación del 80-125 % en los 38 voluntarios para el producto A y en

los 39 para el producto B. La relación entre el producto A o B y el de referencia en los parámetros farmacocinéticos para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol calculados para un

TABLA I  
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS PARA LOS DISTINTOS PRODUCTOS DE ESTUDIO

	$C_{max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-t}$ (ng*h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	$T_{max}$ (h)	$k_e$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (h)	Relación $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$
(+) <i> Tramadol</i>							
Producto A (n = 38)	206,57 ± 39,25	2.001,72 ± 517,11	2.094,82 ± 595,61	1,87 ± 0,74	0,09 ± 0,02	7,61 ± 1,44	96,12 ± 2,25
Producto B (n = 39)	204,76 ± 40,09	1.963,09 ± 472,06	2.051,16 ± 539,13	1,63 ± 0,85	0,09 ± 0,02	7,70 ± 1,49	96,19 ± 2,21
Producto de referencia (n = 40)	202,83 ± 45,93	1.862,45 ± 511,01	1.948,20 ± 583,35	1,63 ± 0,73	0,10 ± 0,02	7,53 ± 1,48	96,13 ± 2,36
(-) <i> Tramadol</i>							
Producto A (n = 38)	156,06 ± 29,60	1.399,86 ± 346,69	1.446,57 ± 387,25	1,88 ± 0,73	0,10 ± 0,02	6,90 ± 1,24	97,17 ± 1,74
Producto B (n = 39)	153,88 ± 29,37	1.362,89 ± 307,34	1.404,57 ± 336,46	1,64 ± 0,85	0,10 ± 0,02	6,95 ± 1,18	97,31 ± 1,50
Producto de referencia (n = 40)	153,16 ± 35,24	1.304,54 ± 359,93	1.348,67 ± 399,87	1,60 ± 0,71	0,10 ± 0,02	6,87 ± 1,35	97,13 ± 1,89
<i>Paracetamol</i>							
Producto A (n = 38)	10.214,72 ± 2.648,54	41.465,99 ± 11.790,48	43.297,51 ± 12.242,16	1,28 ± 0,63	0,20 ± 0,07	3,90 ± 1,44	95,75 ± 1,65
Producto B (n = 39)	10.466,18 ± 2.905,11	42.494,81 ± 12.348,55	44.347,13 ± 12.806,25	0,85 ± 0,41	0,21 ± 0,06	3,66 ± 1,17	95,78 ± 1,37
Producto de referencia (n = 40)	11.322,92 ± 3.336,95	41.198,84 ± 11.808,38	43.042,33 ± 12.220,66	1,05 ± 0,68	0,20 ± 0,07	3,91 ± 1,50	95,68 ± 1,20

$C_{max}$ : concentración máxima.  $AUC_{0-t}$ : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para la última concentración disponible.  $AUC_{0-\infty}$ : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de cero a infinito.  $T_{max}$ : tiempo para concentración máxima.  $K_e$ : constante de eliminación.  $t_{1/2}$ : tiempo de vida media.

IC 90 % se presentan en la Tabla II. No se detectó ningún efecto significativo respecto a la secuencia en los parámetros farmacocinéticos logotransformados  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$  para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. El análisis para identificar efectos del tratamiento, periodo y secuencia en los parámetros farmacocinéticos para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol se muestran en la Tabla III. Se observaron efectos respecto a tratamiento y periodo, principalmente para (+) tramadol y (-) tramadol. La potencia estadística para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-t}$  logotransformados fue superior al 80 % para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol.

### Perfil de seguridad

Se reportaron un total de 6 AAs durante el estudio en 6 sujetos participantes: dolor de cabeza (2,4 % del total

de voluntarios), mareo (2,4 %), dolor abdominal (2,4 %), picor en antebrazos (2,4 %) y muslos (2,4 %), y elevado recuento de eosinófilos (2,4 %). De los AA, 3 eran esperados y posiblemente relacionados con el producto en investigación. La intensidad de los AA fue desde leve a moderada. No se observó ningún AA grave.

### DISCUSIÓN

La demanda de los comprimidos bucodispersables ha ido en aumento a lo largo de la última década (15). El término bucodispersable se refiere a que, al colocar los comprimidos en la boca, se dispersan en menos de 3 minutos antes de tragarlos (21). Al no ser necesaria agua para su ingesta, su administración está ideada para pacientes activos que no dispongan de agua en todo momento, por

**TABLA II**  
ANÁLISIS DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE LOS PRODUCTOS A O B Y EL DE REFERENCIA PARA (+) TRAMADOL, (-) TRAMADOL Y PARACETAMOL CON UN INTERVALO DE CONFIANZA DEL 90 %

Producto A versus referencia		Media geométrica		Relación (%)	IC 90 % (80-125 %)
		Producto A	Producto referencia	A/Referencia	
AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	(+) Tramadol	1.928,87	1.802,37	107,02	104,42-109,68
	(-) Tramadol	1.352,16	1.262,74	103,05	104,31-109,93
	Paracetamol	40.280,81	39.756,24	101,32	99,35-103,33
C <sub>max</sub> (ng/ml)	(+) Tramadol	203,75	198,06	102,88	104,42-109,68
	(-) Tramadol	154,06	149,50	103,05	98,03-108,33
	Paracetamol	9.940,95	10.856,90	91,56	84,57-99,14
Producto B versus referencia		Media geométrica		Relación (%)	IC 90 % (80-125 %)
		Producto B	Producto referencia	B/Referencia	
AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	(+) Tramadol	1.904,43	1.802,37	105,66	103,12-108,27
	(-) Tramadol	1.330,69	1.262,74	101,73	96,82-106,90
	Paracetamol	41.055,51	39.756,24	103,27	101,28-105,30
C <sub>max</sub> (ng/ml)	(+) Tramadol	202,08	198,06	102,03	97,15-107,15
	(-) Tramadol	152,09	149,50	101,73	96,82-106,90
	Paracetamol	10.171,99	10.856,90	93,69	86,59-101,37

AUC<sub>0-t</sub>: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para la última concentración disponible. C<sub>max</sub>: concentración máxima. IC 90 %: intervalo de confianza al 90 %.

**TABLA III**  
ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA DETERMINAR POSIBLES EFECTOS DEL TRATAMIENTO, PERIODO Y SECUENCIA EN LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA (+) TRAMADOL, (-) TRAMADOL Y PARACETAMOL

	Valores P del ANOVA								
	Tratamiento			Periodo			Secuencia		
	(+) Tramadol	(-) Tramadol	Paracetamol	(+) Tramadol	(-) Tramadol	Paracetamol	(+) Tramadol	(-) Tramadol	Paracetamol
C <sub>max</sub>	0,6157	0,6038	0,1635	0,1975	0,1906	0,1091	0,7894	0,6645	0,7286
AUC <sub>0-t</sub>	< 0,0001	0,0001	0,0263	0,0153	0,1295	0,1431	0,3247	0,2861	0,7283
AUC <sub>0-∞</sub>	< 0,0001	0,0002	0,0351	0,0084	0,1082	0,0811	0,3631	0,3126	0,6922

C<sub>max</sub>: concentración máxima. AUC<sub>0-t</sub>: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para la última concentración disponible. AUC<sub>0-∞</sub>: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de cero a infinito.

ejemplo personas ocupadas, trabajadores, deportistas o personas que viajan con asiduidad (16). Además, los comprimidos bucodispersables son idóneos para pacientes con problemas para la deglución, ancianos, encamados, víctimas de ictus (15) y para los que tienen problemas para tragar comprimidos o cápsulas (14). En un cuestionario realizado en 3.279 médicos para conocer su opinión sobre lo que los pacientes piensan respecto a la prescripción de medicamentos, las fórmulas bucodispersables recibieron las mejores puntuaciones en atributos asociados a formas

orales (14). De hecho, el 68,3 % y el 49,3 % destacaron la rapidez de acción y la comodidad de uso, respectivamente, como atributos principales de las formas bucodispersables. Por el contrario, las cápsulas y los comprimidos fueron las formas peor puntuadas respecto a rapidez de acción. Además, la ausencia de dificultad en la deglución es un factor que influye positivamente en la adherencia de los pacientes a su terapia.

A su vez, si a esto le añadimos el hecho de combinar dos agentes analgésicos en un único comprimido, se ofrece una

posología más cómoda y se reduce el número de fármacos a ingerir, lo que puede facilitar el cumplimiento terapéutico (4).

Según la OMS “dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y de exposición total (AUC), tras su administración en las mismas dosis molares y condiciones, son similares, en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos” (22). En el estudio expuesto, los parámetros farmacocinéticos estimados se encontraron dentro del IC 90 % (80-125 %) establecido para confirmar la bioequivalencia. La potencia estadística fue superior al 80 % para (+) tramadol, (-) tramadol y paracetamol. Además, el diagrama de concentración del fármaco en plasma a lo largo del tiempo de Paxiflas® (con agua y sin agua) fue coincidente con el de Zalidiar®. Aunque no se detectaron efectos significativos respecto a la secuencia de administración de los productos, sí se observaron efectos del tratamiento y del periodo en ciertos parámetros farmacocinéticos logotransformados, como  $AUC_{0-t}$ . Una de las posibles explicaciones al efecto del tratamiento pudo ser la baja variación intraindividual de los participantes. Respecto al del periodo, se trata de un efecto que se suele observar en estudios de bioequivalencia cruzados tras comparar parámetros farmacocinéticos de un periodo con respecto a otro, independientemente del tratamiento administrado. Este efecto del periodo no se puede eliminar completamente debido a la existencia de factores no controlables durante la realización del estudio clínico, como por ejemplo el estado psicológico de los individuos, que puede diferir entre los periodos del estudio, afectando con ello al tránsito intestinal y la absorción del medicamento. No obstante, la decisión de bioequivalencia se ha establecido en base a la prueba de Schuirmann y el IC 90 % se sitúa dentro de los criterios de aceptación, es decir, 80-125 %, por lo que, en opinión de los autores, los resultados sobre los efectos de tratamiento y de periodo no tienen significación clínica. Finalmente, los comprimidos bucodispersables de Paxiflas® fueron bien tolerados, administrados con agua y sin agua. Los AA reportados fueron los mismos descritos para el producto de referencia (18).

## CONCLUSIÓN

Los datos del presente estudio demuestran la bioequivalencia entre los comprimidos bucodispersables de Paxiflas® (clorhidrato de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg), administrados con y sin agua, y los comprimidos de Zalidiar®, administrados con agua, en términos de velocidad y magnitud de la absorción en condiciones de ayuno. Paxiflas® podría facilitar, por su comodidad, el cumplimiento terapéutico, especialmente en pacientes activos y en aquellos con problemas de deglución.

## BIBLIOGRAFÍA

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Langley P, Ruiz-Iban M, Molina J, De Andres J, Castellón J. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ* 2011;14:367-80. DOI: 10.3111/13696998.2011.583303.
- McClellan K, Scott L. Tramadol/Paracetamol. *Drugs* 2003;63:1079-86. DOI: 10.2165/00003495-200363110-00007.
- Raffa R. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain. *J Clin Pharmacol Ther* 2001; 26:257-64. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00355.x.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010;30:711-38. DOI: 10.2165/11205830-000000000-00000.
- Raffa R, Friderichs E, Reimann W, Shank R, Codd E, Vaught J. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-85.
- Smith H. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009;12:269-80.
- Anderson B. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008;18:915-21. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x.
- Mejjad O, Serrie A, Ganry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1013-20. DOI: 10.1185/03007995.2011.565045.
- Medve R, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48:79-81.
- Silverfield J, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)85024-X.
- Peloso P, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2454-63.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción; 2004. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=18722&Itemid=270](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid=270). (Acceso Octubre, 2016).
- Artés M, de Agustín T, Galván J, Heras M. Influencia y valor de las preferencias del paciente en la prescripción médica. Estudio de opinión entre profesionales de la salud. *Salud rural* 2007;24:37-47.
- Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav S, Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2:223-35. DOI: 10.4103/2231-4040.90877.
- Roger Reig A, Plazas Fernández M, Galván Cervera J, Heras Navarro J, Artés Ferragud M, Gabarrón Hortal E. Acceptance survey of a fast dissolving tablet pharmaceutical



- formulation in allergic patients. Satisfaction and expectancies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:107-12.
17. Paxiflas. Prospecto: información para el usuario. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/80834/Prospecto\\_80834.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/80834/Prospecto_80834.html.pdf). (Acceso Octubre, 2016).
  18. Zaldiar. Prospecto: información para el usuario. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/70584/70584\\_p.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/70584/70584_p.pdf). (Acceso Octubre, 2016).
  19. Public Assessment Report. Scientific Discussion Zaldiar/Ixprim 37.5 mg/325 mg effervescent tablets 37.5 mg tramadol hydrochloride and 325 mg Paracetamol, FR/H/211-212/02/DC. Grünenthal, 2008. Disponible en: [db.cbg-meb.nl/Pars/h101592.pdf](http://db.cbg-meb.nl/Pars/h101592.pdf). (Acceso Octubre, 2016).
  20. Schuirmann D. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987;15:657-80. DOI: 10.1007/BF01068419.
  21. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 5th Ed. Main Volume 5.0. Strasbourg, France: 2005. pp. 628.
  22. World Health Organization. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Fortieth Report. Genova, 2006. Disponible en: [apps.who.int/medicinedocs/documents/s14091e/s14091e.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14091e/s14091e.pdf) (Acceso Octubre, 2016).