



# Informe Público de Evaluación

## Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral 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](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG

### Principio Activo

IBUPROFENO

### Titular de la autorización de comercialización

FARMALIDER, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

20/05/2015

### 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 Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ibuprofeno) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Junifen 20 mg/mL suspensión oral, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de ibuprofeno se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral 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 Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG 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

Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG contiene como principio activo IBUPROFENO presentándose en la forma farmacéutica de SUSPENSIÓN ORAL.

### 2.1. Sustancia Activa

#### IBUPROFENO

La EI C.E.P. ha sido remitido junto con la documentación del dossier.

El certificado contiene las siguientes pruebas adicionales. Así mismo el documento CEP incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado. La localización de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

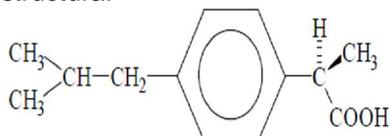
#### - Nomenclatura

INN: Ibuprofen

Nombre químico: (2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid

Other name: 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid

Estructura:



y enantiómero

Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Masa molecular: 206.3

CAS No: 15687-27-1

La sustancia activa, IBUPROFENO, 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.

La persona cualificada del solicitante/titular de la autorización de comercialización incluye una declaración de cumplimiento de GMP, por parte del/los fabricante/s del principio activo, dicha declaración está basada en una auditoria realizada con fecha Julio 2013

#### - Propiedades generales

IBUPROFENO es un polvo blanco cristalino higroscópico blanco, prácticamente insoluble en agua, soluble en medios alcalinos; muy soluble en hexano y etanol.

#### - Fabricación

La documentación referida a este apartado se encuentra avalada por el CEP

### - 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

IBUPROFENO se almacena en un material de envase adecuado. La documentación ha sido evaluada por EDQM

### - 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:

Ibuprofeno Winadol 20 mg/ml suspensión oral EFG es una suspensión blanca ó color hueso y con sabor a fresa

Cada ml de suspensión oral contiene 20 mg de ibuprofeno (DOE).

La composición cualitativa es

IBUPROFENO

AGUA PURIFICADA

AROMA DE FRESA

BENZOATO DE SODIO (E 211)

CITRATO DE SODIO (E-331)

CITRICO, ACIDO, ANHIDRO

CLORURO DE SODIO

GLICEROL

HIPROMELOSA 15 CPS

MALTITOL LÍQUIDO

SACARINA SODICA

XANTANO, GOMA DE

La composición cualitativa del aroma de fresa, se encuentra definida

La SUSPENSIÓN ORAL se acondicionan en Frasco PET provisto de cierre de seguridad para niños, fabricado en polietileno. Contiene una jeringa graduada de 5 ml con cilindro de polipropileno y pistón de polietileno

### - 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; el tamaño de partícula se encuentra especificado.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur, excepto en el caso del aroma de fresa y son los habituales para esta forma farmacéutica. Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección

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.

La calidad microbiológica se comprueba siguiendo la European Pharmacopoeia (5.1.4) y cumple las especificaciones para preparaciones acuosas para uso oral+  
La Uniformity of mass of delivered doses from multidose containers (Ph Eur 2.9.27), se encuentra avalada por los resultados que se incluyen para la dosificación 2.5 y 5 ml. Observándose que las dosificaciones son correctas

### **- 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**

Todos los excipientes excepto aroma de fresa están descritos en Ph Eur. Se incluyen Certificados analíticos para todos ellos además del compliance of the note for guidance CPMP/ICH/283/95 . certificates of residual solvent concentration levels

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación.

Para el aroma de fresa Strawberry flavouring (501094 AP0551) se incluye su composición cuali y cuantitativa por tanto las cantidades de excipientes presentes en el aroma de fresa están definidas.

### **- 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 Frasco PET cierre de seguridad y jeringa. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados

### **- Estabilidad**

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Frasco - Frasco PET cierre de seguridad y jeringa - 100, 150 y 200 ml de suspensión oral

Val. Propuesta: 3 años

Val. Abrir: 6 meses

Val. Rec.: -

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: Inferior a 25°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una suspensión oral que contiene el principio activo ibuprofeno en la misma forma que el medicamento de referencia Junifen. 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.

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 de 20 mg/mL.

#### 4.2. Estudios Clínicos

##### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

FMLD-CALISTO2%4%-15. EudraCT 2012-002310-40

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid, España.

Centro analítico: Kymos Pharma Services S.L. Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó, 7 B, 08290 Sardañola, Barcelona.

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.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de tres tratamientos, seis secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

1. Ibuprofeno 2% suspensión oral 100 mg/5 mL (Farmasierra Manufacturing S.L.). 20 mL de suspensión (400 mg). Número de lote: 22007. Tamaño de lote: 4.500 litros. Caducidad: 05/2015. Contenido: 99.0 mg/5 mL (99.0%).
2. Ibuprofeno 4% suspensión oral 200 mg/5 mL (Farmasierra Manufacturing S.L.). 10 mL de suspensión (400 mg). Número de lote: G02. Tamaño de lote: 4.500 litros. Caducidad: 03/2015. Contenido: 94.90 mg/5 mL (95.0%).

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Ibuprofeno 2% suspensión oral 100 mg/5 mL (Reckitt Benckiser Healthcare S.A.) comercializado como Junifen 20 mL de suspensión (400 mg). Número de lote: 205561. Caducidad: 02/2015. Contenido: 98.9 mg/5mL (98.9%).

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 40 años. Fueron tratados 24 sujetos, 24 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

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

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

2 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de R y S ibuprofeno 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).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.2.1.10. 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 para **ibuprofeno 2%** se muestran en la siguiente tabla:

<b>R-ibuprofeno</b>	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	108.82	101.86-116.26
$AUC_{0-t}$	100.44	94.37-106.90
<b>S-ibuprofeno</b>	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	103.78	97.23-110.77
$AUC_{0-t}$	97.63	93.41-102.05

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 Tmax.

### R-ibuprofeno

Los resultados del análisis estadístico para **ibuprofeno 4%** se muestran en la siguiente tabla:

<b>R-ibuprofeno</b>	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	104.47	97.79-111.61
AUC <sub>0-t</sub>	101.97	95.81-108.53
<b>S-ibuprofeno</b>	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
Cmax	100.53	94.19-107.30
AUC0-t	97.02	92.82-101.41

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 Tmax.

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

La eficacia y seguridad del principio activo ibuprofeno 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.

### 4.4. 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 ibuprofeno están suficientemente demostradas. El medicamento Ibuprofeno Benel 20 mg/ml suspensión oral EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.