



Informe Público de Evaluación

Ibuprofeno Apotex 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Ibuprofeno Apotex 20 mg/ml suspensión oral EFG

Principio Activo

IBUPROFENO

Titular de la autorización de comercialización

APOTEX EUROPE B.V.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/10/2016

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 de los medicamentos genéricos Ibuprofeno Apotex 20 y 40 mg/ml suspensión oral EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno Apotex 20 y 40 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 Apotex 20 y 40 mg/ml suspensión oral EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Apotex 20 y 40 mg/ml suspensión oral 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

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

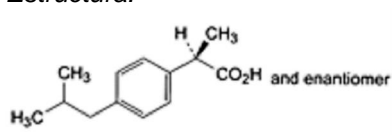
2.1. Sustancia Activa

IBUPROFENO La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP, el documento CEP incluye una declaración de acceso a favor del solicitante para el producto solicitado Como especificaciones adicionales a las de Farmacopea Europea para ibuprofeno, se incluyen las de disolventes residuales: Hexano no más de 100 ppm. El fabricante garantiza por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM. La QP de Farmalider incluye una declaración garantizando que la sustancia activa IBUPROFENO ha sido elaborada bajo cumplimiento de GMP's.

- Nomenclatura

INN: IBUPROFENO Nombre químico: ácido (2RS)-2-[4-(2-Metilpropil)fenil]propanoico

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂
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 última versión DEL CEP

- Propiedades generales

Descripción física:	Polvo cristalino, blanco o cristales incoloros
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Se disuelven soluciones diluidas de hidroxido sódico y carbonatos.
Isomería	Es una mezcla racémica sin actividad óptica.
Punto de fusión	75-78°C
Clasificación Biopharmaceutica	Clase II, Baja solubilidad y alta permeabilidad

- Fabricación

Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso: N/A se aporta CEP.

- Control de la sustancia activa

Corresponden a las de farmacopea Europea e incluyen las adicionales del CEP.

- Envase /cierre

N/A se aporta CEP

- Estabilidad

N/A se aporta CEP donde indican condiciones de almacenamiento y periodo de reanálisis

2.2. Producto Final

- Descripción

Ibuprofeno Apotex 20 mg/ml suspensión oral EFG

Suspensión oral, viscosa, de color blanco o casi blanco y con olor a fresa

Cada ml de suspensión oral contiene 20 mg de ibuprofeno.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mililitro de suspensión oral contiene 500 mg de maltitol líquido y 3,58 mg de sodio.

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 del aroma de fresa está definida.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de PET color topacio, 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.

Frasco con 100, 150 y 200 ml de suspensión oral. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases..

- 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. Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica. Se incluyen datos que avalan la reproducibilidad en la dosificación de la jeringa graduada de 5 ml que proponen como dispositivo de dosificación, ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, (2.4. Container closure system):

- 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

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y los habituales para esta forma farmacéutica; excepto en el caso del aroma de fresa que cumple especificaciones internas.

Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección

No se usan excipientes de origen animal por lo que ninguno de ellos están afectados por la monografía of Medicinal Product with Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents described in Ph. Eur (5.2.8), or by the Note for Guidance EMEA/410/01 rev 2 %Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products+;

Se identifican e incluyen en su apartado correspondiente los excipientes que són de declaración obligatoria:

Excipiente(s) con efecto conocido: maltitol líquido y sodio.

La composición del aroma de fresa está definida.

Farmalider incluye declaración de cumplimiento para disolventes residuales referida a los excipientes empleados en la elaboración de Ibuprofen 100 mg/5 ml oral suspensión

- 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 de PET. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto

- Estabilidad

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

Frasco - Frasco de PET - 200 ml

Val. Propuesta: 3 años

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:

R-ibuprofeno	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
S-ibuprofeno	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 T_{max} .

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

R-ibuprofeno	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	104.47	97.79-111.61
AUC _{0-t}	101.97	95.81-108.53
S-ibuprofeno	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	100.53	94.19-107.30
AUC _{0-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 T_{max} .

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. Los medicamentos Ibuprofeno Apotex 20 y 40 mg/ml suspensión oral EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.