



Informe Público de Evaluación

Ibuprofeno Codramol 200 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⁾

Ibuprofeno Codramol 200 mg suspensión oral

Principio Activo

IBUPROFENO

Titular de la autorización de comercialización

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

13/10/2016

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 genéricos Ibuprofeno Codramol 200 y 400 mg suspensión oral EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno Codramol 200 y 400 mg 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 Codramol 200 y 400 mg 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 Codramol 200 y 400 mg 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 Codramol 200 mg suspension oral contiene como principio activo IBUPROFENO presentándose en la forma farmacéutica de SUSPENSIÓN ORAL.

2.1. Sustancia Activa

IBUPROFENO

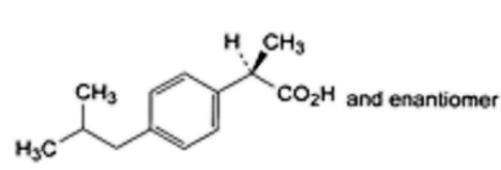
IBUPROFENO La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- 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 concesión del CEP.

- Propiedades generales

IBUPROFENO

Descripción física:

Solubilidad

Polvo cristalino, blanco o cristales incoloros

Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Se disuelven soluciones diluidas de hidróxido sódico y carbonatos.

Es una mezcla racémica sin actividad óptica.

75-78°C

Isomería

Punto de fusión

Clasificación Biopharmaceutica

Clase II, Baja solubilidad y alta permeabilidad.

- Fabricación

N/A se aporta CEP

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

- Envase /cierre - 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.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Suspensión oral en sobres.
Suspensión oral de color blanco, con un contenido de 10 ml en cada sobre.
Cada sobre contiene 200 mg de ibuprofeno.
Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre de suspensión oral contiene 5 g de maltitol líquido y 35,84 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 SUSPENSIÓN ORAL se acondicionan en poliester/aluminio/poliester/polietileno.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente. Incluyen estudios que avalan la eficacia antimicrobiana. Incluyen estudios sobre la idoneidad del material de envasado demostrando que no existe interacción entre la suspensión y el material elegido. Describen el material de almacenamiento para la suspensión en bulk: polietileno. 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.

- 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. La documentación presentada avala el cumplimiento de GMPs de los fabricantes solicitados y que están autorizados para la elaboración de la forma farmacéutica solicitada. El tamaño de lote industrial propuesto para la de 200 mg 150.000, 450.000 y 1.800.000 sobres.

Para el tamaño de 150.000 la fabricación está avalada ; para los tamaños mayores de lote propuestos se incluye compromiso de que se llevarán a cabo las validación del proceso de fabricación cuando se proceda a la fabricación de los mismos.

- Excipientes

Las especificaciones de los excipientes son adecuadas y correctas para su función en la formulación. Se presenta documentación que avala la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE. Los excipientes de declaración obligatoria están incluidos en sus apartados correspondientes Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre de suspensión oral contiene 5 g de maltitol líquido y 35,84 mg de sodio

- 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 poliéster/aluminio/poliéster/polietileno. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes. Se incluyen estudios de permeabilidad que avalan que no es un material permeable. 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:

Sobre - poliéster/aluminio/poliéster/polietileno - 12 y 20 sobres con 10 ml de suspensión oral

Val. Propuesta: 3 años

Cond. Conservación: INFERIOR A 30°. NO REFRIGERAR. NO CONGELAR

Cond. Conservación Abierto: INFERIOR A 30°. NO REFRIGERAR. NO CONGELAR

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 Saradañola, 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 Codramol 200 y 400 mg suspensión oral EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.