



# Informe Público de Evaluación

## Ibuprofeno Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película

*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 Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película

### Principio Activo

IBUPROFENO

### Titular de la autorización de comercialización

FARMALIDER S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

07/02/2017

### 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 Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ibuprofeno) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Neobrufen 400 mg comprimidos recubiertos con película, 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 400 mg comprimidos recubiertos con película 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 Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película 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 Codramol 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene como principio activo IBUPROFENO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

### 2.1. Sustancia Activa

IBUPROFENO La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP El fabricante de la sustancia activa, posee certificado de Ph. Eur. para los lugares de fabricación definidos en el mismo, y ha sido remitido junto con la documentación del dossier. El CEP presentado corresponde con el que está en vigor Incluye una declaración de acceso a favor del solicitante.

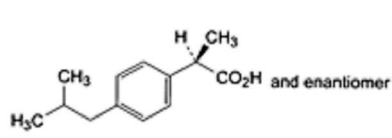
Se garantiza que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM. La QP del liberador declara que la sustancia activa obtenida por el Fabricante solicitado ha sido elaborada bajo cumplimiento de GMP's y es aplicable a los lugares de fabricación propuestos, Dicha declaración se realiza en base a las auditorias realizadas El CEP incluye test para solventes residuales

#### - Nomenclatura

INN: IBUPROFENO

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

Estructura:



#### - Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o cristales incoloros

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno.

Isomería: es una mezcla racémica sin actividad óptica.

Punto de fusión: 75-78°C

Clasificación biofarmacéutica: clase II baja solubilidad y alta permeabilidad.

#### - Fabricación - Control de la sustancia activa

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

Control de materiales de partida: se aporta CEP.

Control de etapas críticas y productos intermedios: se aporta CEP.

Validación y/o evaluación del proceso: se aporta CEP.

Desarrollo del proceso de fabricación: se aporta CEP

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

Procedimientos analíticos. se aporta CEP.

Validación de métodos: se aporta CEP.

Justificación de las especificaciones. se aporta CEP.

### - Envase /cierre/Estabilidad

Se aporta CEP donde indican condiciones de almacenamiento y periodo de reanálisis

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos oblongos biconvexos de color blanco o blanquecino ranurados en los dos caras La composición cualitativa es:

IBUPROFENO  
AGUA PURIFICADA  
ALMIDON PREGELATINIZADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA  
LACTOSA MONOHIDRATO  
PROPILENGLICOL  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Los comprimidos recubiertos se acondicionan en blíster de PVC/PVdC/Al ó PVC/Al.

### - 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. 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. Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

### - 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. Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección El estearato magnésico no es de origen animal Respecto a la lactosa la declaracione y / o la documentación del fabricante de la lactosa en relación con la EEB riesgo / TSE está incluida

### - 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 Al/PVC/PVDC. 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:

Blister - Al/PVC/PVDC - 30 y 500 comprimidos recubiertos con película

Val. Propuesta: 4 años

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo ibuprofeno en la misma forma que el medicamento de referencia Neobrufen. 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 600 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 600 mg es extrapolable a la dosis de 400 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Estudios Clínicos

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

MLDIBUPROFENO600-21. EudraCT No: 2013-001518-13.

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Ensayos Clínicos, Hospital Universitario de la Princesa, C/ Diego de León, nº 62. Madrid. España.

Centro analítico: Kymos Pharma Services S.L. Parc Científic de Barcelona. Barcelona, España.

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 con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Ibuprofeno 600 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A). Número de lote: 1007011. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Neobrufen 600 mg comprimidos (Abbot S:A. España). Número de lote: 17974PC. Caducidad: 05/2015. Contenido: 98.7%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 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.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

2 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de R-ibuprofeno 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).

#### 4.3.1.9. 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 para R-ibuprofeno se muestran en la siguiente tabla:

|                    | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|--------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$          | 100.45           | 94.97-106.25           |
| AUC <sub>0-t</sub> | 95.86            | 89.55-102.63           |

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<sub>max</sub>.

Los resultados del análisis estadístico para S-ibuprofeno se muestran en la siguiente tabla:

|                    | Cociente T/R (%) | IC90% del cociente T/R |
|--------------------|------------------|------------------------|
| $C_{max}$          | 102.43           | 94.98-110.46           |
| AUC <sub>0-t</sub> | 101.79           | 98.11-105.60           |

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<sub>max</sub>.

#### 4.4. 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.

#### 4.5. 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 eficacia y seguridad del principio activo ibuprofeno están suficientemente demostradas. El medicamento Ibuprofeno Farmalider 400 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.