

Informe Público de Evaluación

PHARMAFREN 200 MG / 30 MG CAPSULAS

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⁾

PHARMAFREN 200 MG / 30 MG CAPSULAS

Principio Activo

IBUPROFENO, PSEUDOEFEDRINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

19/06/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento genérico Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ibuprofeno y pseudoefedrina, en forma de pseudoefedrina hidrocloreuro) que el producto de referencia Rhinadvil Rhume ibuprofene/pseudoephedrine comprimé enrobé, que fue autorizado en Francia.

La seguridad y la eficacia de ibuprofeno y pseudoefedrina, en forma de pseudoefedrina hidrocloreuro se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas 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 Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas 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

PHARMAFREN 200 MG / 30 MG CAPSULAS contiene como principio activo IBUPROFENO y PSEUDOEFEDRINA, en forma de PSEUDOEFEDRINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

2.1. Sustancia Activa

IBUPROFENO y PSEUDOEFEDRINA, en forma de PSEUDOEFEDRINA HIDROCLORURO

Las sustancias activas, IBUPROFENO y PSEUDOEFEDRINA, en forma de PSEUDOEFEDRINA HIDROCLORURO, presentan monografía en Ph.Eur.

La calidad de las sustancias activas se encuentra avalada por CEP.

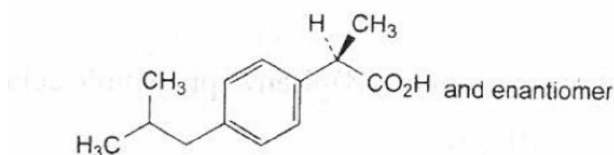
Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Nomenclatura

INN: Ibuprofeno

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

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂

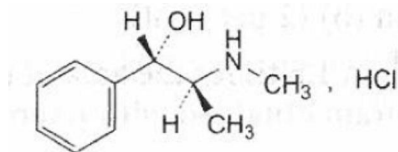
Masa molecular: 206.3

CAS No: 15687-27-1

INN: Pseudoefedrina hidrocloreuro

Nombre químico: (1S,2S)-2-(metilamino)-1fenilpropan-1-ol hidrocloreuro

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₀H₁₆ClNO

Masa molecular: 201.7

CAS No: 345-78-8

- Propiedades generales

IBUPROFENO se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco o bien como cristales incoloros. Es prácticamente insoluble en agua y fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos.

PSEUDOEFEEDRINA, en forma de PSEUDOEFEEDRINA HIDROCLORURO se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco o bien como cristales incoloros. Es fácilmente soluble en agua y etanol 96% y bastante soluble en cloruro de metileno.

Fabricación / Control de la sustancia activa / Envase - cierre / Estabilidad

Esta información forma parte de la documentación evaluada por EDQM. El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento quedan, por tanto, justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: cápsulas duras de color azul.

La composición cualitativa es:

IBUPROFENO
PSEUDOEFEEDRINA HIDROCLORURO
ALMIDON DE MAIZ
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO
AZUL PATENTE V (CI=42051)
CROSCARMELOSA SODICA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ERITROSINA (E-127, CI=45430)
ESTEARICO, ACIDO
GELATINA
LAURILSULFATO DE SODIO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en blísteres de PVC-PVDC/Aluminio.

- 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. (con la excepción de la cápsula de gelatina) 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.

- 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 compromiso de validar con lotes industriales 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. (con la excepción de la cápsula de gelatina).

La gelatina es de origen animal; la documentación presentada garantiza la ausencia de riesgo de EEB.

- 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 PVC-PVDC/Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

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

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 10 capsules, hard

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC-PVDC/Aluminium - 20 capsules, hard

Val. Propuesta: 30 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, ibuprofeno y pseudoefedrina, en forma de pseudoefedrina hidrocloreto en la misma forma que el medicamento de referencia Rhinadvil Rhume. 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 ⁶Guideline 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 200 / 30 mg.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

IBPS-CIN-CT0916/1293 (CFA-1003-2-16)

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: International Pharmaceutical Research Centre (IPRC) Sport City Circle, Amman, Jordania.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U Encuny 22, 08038 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.

4.2.1.2. Diseño del estudio

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

4.2.1.3. Formulación del test 1

Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas (Cinfa S.A., España). Número de lote: L001. Tamaño del lote: 135.000. Caducidad: 04/2018. Contenido: Ibuprofeno: 101.4%. Pseudoefedrina: 98.7%

4.2.1.4. Formulación del test 2

Pharmafren 200 mg / 30 mg comprimidos recubiertos con película (Cinfa S.A., España). Número de lote: L006. Tamaño del lote: 135.000. Caducidad: 04/2018. Contenido: Ibuprofeno: 99.5%. Pseudoefedrina: 98.6%

4.2.1.5. Formulación de referencia

RhinAdvil 200 mg / 30 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer, Francia). Número de lote: BEN018. Caducidad: 06/2018. Contenido: Ibuprofeno: 99.5%. Pseudoefedrina: 98.6%

4.2.1.6. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 50 años. Fueron tratados 48 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y 45 se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos abandonaron el estudio por motivos personales antes del periodo II. El sujeto 38 no fue incluido en el análisis farmacocinético y estadístico por tener valores pre-dosis superiores al 5% de C_{max}.

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

4.2.1.7. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.8. Semivida

Ibuprofeno: 2h.

Pseudoefedrina: 5h

4.2.1.9. Método analítico

Para la determinación de S ibuprofeno y pseudoefedrina 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).

4.2.1.10. Análisis farmacocinético

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

4.2.1.11. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 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 95% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de **S-ibuprofeno para el test 1** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	104.45	98.39-110.88
AUC _{0-t}	102.21	99.31-105.19

Los intervalos de confianza al 95% 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.

Los resultados del análisis estadístico de **S-ibuprofeno para el test 2** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	102.11	96.19-108.39
AUC _{0-t}	100.95	98.08-103.90

Los intervalos de confianza al 95% 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.

Los resultados del análisis estadístico de **pseudoefedrina para el test 1** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	95.70	90.74-100.94
AUC _{0-t}	94.16	89.87-98.66

Los intervalos de confianza al 95% 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.

Los resultados del análisis estadístico de **pseudoefedrina para el test 2** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	98.35	93.25-103.73
AUC _{0-t}	98.26	93.78-102.95

Los intervalos de confianza al 95% 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 y pseudoefedrina, en forma de pseudoefedrina hidrocloreto, 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 y pseudoefedrina, en forma de pseudoefedrina hidrocloreto, están suficientemente demostradas. El medicamento Pharmafren 200 mg / 30 mg cápsulas ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.