Informe Público de Evaluación
IBUPROFENO CLOVERTY 400 MG CAPSULAS BLANDAS

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 CLOVERTY 400 MG CAPSULAS BLANDAS
Principio Activo
IBUPROFENO
Titular de la autorización de comercialización
HC CLOVER PRODUCTOS Y SERVICIOS
Procedimiento de registro
Nacional.
Fecha del Informe
04/03/2022
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 Ibuprofeno Cloverty 400 mg capsulas blandas, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno Cloverty 400 mg capsulas blandas tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (IBUPROFENO) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Nurofen Rapid 400 mg cápsulas blandas.

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 Cloverty 400 mg capsulas blandas 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 Cloverty 400 mg capsulas blandas son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

IBUPROFENO CLOVERTY 400 MG CAPSULAS BLANDAS contiene como principio activo IBUPROFENO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA BLANDA.

2.1. Sustancia Activa

IBUPROFENO

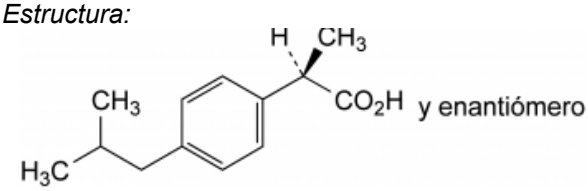
[1] El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

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

- Nomenclatura

INN: Ibuprofeno
Nombre químico: Ácido (2*RS*)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico.
Estructura:



Fórmula molecular: $C_{13}H_{18}O_2$
Masa molecular: 206,3 g/mol
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.

- Propiedades generales

IBUPROFENO es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros, no higroscópico, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, en metanol y en cloruro de metileno. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos alcalinos.

- Fabricación

La información sobre la descripción del proceso de fabricación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Control de la sustancia activa

La sustancia activa se controla de acuerdo a la correspondiente monografía de Ph.Eur. más los ensayos adicionales incluidos en el CEP. Los resultados de lotes avalan una producción consistente.

- Envase /cierre

La información sobre la descripción del proceso de fabricación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre los estudios de estabilidad de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas blandas ovaladas de color rojo claro de 16,5 x 9,7 mm.

La composición cualitativa es:
Ibuprofeno

Núcleo de la cápsula:
Macrogol 600
Hidróxido de potasio
Rojo allura (E-129)

Agua purificada

Composición de la cápsula:
Gelatina
Sorbitol líquido no cristalizable (E-420)
Agua purificada

Las CÁPSULAS BLANDAS se acondicionan en blíster 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 o cumplen con las directivas europeas 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 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

Uso de excipientes especiales: N/A
Excipientes de declaración obligatoria: sorbitol (E-420) y rojo allura (E-129).
Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur o cumplen con las directivas europeas
Uno de los excipientes, gelatina, es de origen animal pero no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- 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 blíster de PVC-PVDC/Aluminio. 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 - PVC-PVDC/Aluminio
Val. Propuesta: 15 meses
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 30ºC

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula blanda que contiene el principio activo, ibuprofeno en la misma forma que el medicamento de referencia Nurofen Rapid. 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 400 mg.

4.2. Exención

No es necesaria puesto que solo se solicita una dosis

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

20ANE-3466C

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Erciyes University Hakan Cetinsaya GCP and Research Center. 38039 Kayseri, Turkey

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U. c/ Encuny 2208038 Barcelona (Spain)

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 400 mg capsulas blandas (HC CLOVER productos y servicios, SL. (Spain)). Número de lote: S0971. Tamaño del lote: 1.000.000. Caducidad: 09/2022. Contenido: 98.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Nurofen Rapid 400 mg soft capsules (Reckitt, Spain). Número de lote: JN909. Caducidad: 02/2022. Contenido: 99.8%.

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

3 días.

4.3.1.7. Semivida

0.5 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de 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 se muestran en la siguiente tabla:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals (%)	CV%[1]
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/ml)	96.07	92.81 – 99.45	6.98
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/ml)	95.81	92.49 – 99.24	7.12
C_{max} (ng/ml)	109.08	102.30 - 116.30	12.99

[1] Estimated from the Residual Mean Squares

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.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test product	Reference product
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/ml)	99956.915 ± 19686.446	103867.445 ± 19553.240
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/ml)	101450.908 ± 20483.205	105716.911 ± 20439.589
C_{max} (ng/ml)	40491.771 ± 6294.630	37958.460 ± 9596.197
t_{max}[1] (h)	0.50 (0.33-1.25)	0.58 (0.33-1.50)

[1]Median (Min, Max)

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 Cloverty 400 mg capsulas blandas ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.