

Informe Público de Evaluación

IBUPROFENO/FENILEFRINA NUTRA ESSENTIAL 400 MG/10 MG SUSPENSION 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/FENILEFRINA NUTRA ESSENTIAL 400 MG/10 MG SUSPENSION ORAL

Principio Activo

FENILEFRINA HIDROCLORURO, IBUPROFENO

Titular de la autorización de comercialización

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

15/01/2025

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 con un dossier bibliográfico de acuerdo con el artículo 10 del R.D. 1345/2007:

- Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml en sobres de 5 mL (200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina hidrocloreuro).
- Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml en sobres de 10 mL (400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina hidrocloreuro).

Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral en sobres de 5 mL y 10 mL tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (ibuprofeno y fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro) y distinta forma farmacéutica que otros productos ya autorizados en Europa como los medicamentos Nurofen Day & Night Cold & Flu/ Nurofen Cold & Flu Relief/. Lemsip Max All Day Cold & Flu / Lemsip Max All Night Cold & Flu 200 mg +5 mg comprimidos recubiertos con película y el medicamento Grippostad con ibuprofeno 200 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, autorizado en España por procedimiento descentralizado. Se autorizó por vía nacional el medicamento Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral, con un dossier bibliográfico, basándose en el mismo estudio puente descrito a continuación.

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

Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral (sobres de 5 mL y 10mL) se solicitan presentando un dossier bibliográfico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios puente demostrativos de su equivalencia con un medicamento de la literatura. Como tal estudio puente se presenta un estudio de biodisponibilidad frente a Nurofen Day & Night Cold & Flu 200 mg +5 mg film-coated tablets.

Las indicaciones propuestas para el medicamento Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral (sobres de 5 mL y 10 mL) son el tratamiento sintomático de la fiebre, dolor leve o moderado y congestión nasal asociados a gripe o resfriado en adultos, adolescentes y niños mayores de 7 años para la solución de 5 mL (200 mg/5 mg) y en adultos y adolescentes mayores de 12 años para la solución de 10 mL.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento IBUPROFENO/FENILEFRINA NUTRA ESSENTIAL 400 MG / 10 MG SUSPENSION ORAL, se presenta como SUSPENSIÓN ORAL y contiene 400 mg de IBUPROFENO y 10 mg FENILEFRINA, en forma de FENILEFRINA HIDROCLORURO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 1200 mg de ibuprofeno y 30 mg de fenilefrina hidrocloreuro.

El medicamento se acondiciona en sobres de 10 ml formados por Poliéster (PET) 12 µm, Aluminio (ALU) 12 µm, Poliéster (PET) 12 µm, y Polietileno (PE) 55 g/m².

2.1. Sustancia Activa IBUPROFENO

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

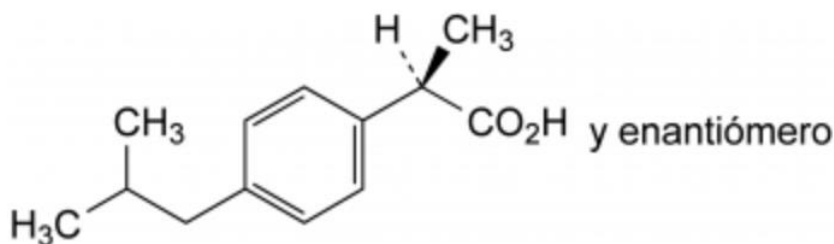
Nomenclatura

INN: IBUPROFENO

Número CAS: 15687-27-1

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 206.3 g/mol

Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂

Propiedades generales

El ibuprofeno es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros. Es 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. No presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. Sustancia Activa FENILEFRINA HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

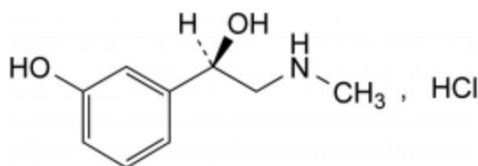
Nomenclatura

INN: FENILEFRINA, en forma de FENILEFRINA HIDROCLORURO

Número CAS: 61-76-7

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 203.7 g/mol

Fórmula molecular: $C_9H_{14}ClNO_2$

Propiedades generales

El hidrocloruro de fenilefrina es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, fácilmente soluble en agua y en etanol al 96 por ciento, que no presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.3. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN ORAL

Dosis: 400 / 10 mg

Aspecto: : Suspensión viscosa, libre de sustancias extrañas, de color blanquecino y con característico aroma a naranja.

Composición cualitativa:

FENILEFRINA HIDROCLORURO

IBUPROFENO

BENZOATO DE SODIO (E 211)

CITRICO, ACIDO, ANHIDRO

CITRATO DE SODIO

SACARINA SODICA

CLORURO DE SODIO

HIPROMELOSA 15 CPS

XANTANO, GOMA DE

MALTITOL LIQUIDO (E 965)

GLICEROL (E 422)

TAUMATINA (E 957)

AGUA PURIFICADA

AROMA A NARANJA que contiene:

BUTILHIDROXIANISOL (E 320)

TOCOFEROL

Envase: sobres de 10 ml formados por Poliéster (PET) 12 µm, Aluminio (ALU) 12 µm, Poliéster (PET) 12 µm, y Polietileno (PE) 55 g/m².

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye el esquema de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en sobres de 10 ml formados por Poliéster (PET) 12 µm, Aluminio (ALU) 12 µm, Poliéster (PET) 12 µm, y Polietileno (PE) 55 g/m². La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 30 meses.

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

Por tratarse de un dossier bibliográfico, el solicitante presenta una revisión de la literatura sobre los principios activos, ibuprofeno y fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreto, y con la misma composición en principios activos que el medicamento de la literatura. Por consiguiente, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Se presenta una revisión de la literatura de los productos con más de 10 años de experiencia de uso, así como un estudio de biodisponibilidad como puente con un producto de la literatura. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

MLD-ISLANDIA-36. Eudra-CT: 2016-001927-29

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad "Gomez Ulla". Hospital Central de la Defensa. Gomez Ulla. Glorieta del Ejército, 2. Madrid. España.

Centro analítico: Anapharm Europe S.L.U. Calle Encuny 22, 2º. 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, dos secuencias y dos periodos, de dosis única (400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina) en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Ibuprofeno / Fenilefrina Hidrocloruro 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral -10 mL- (Laboratorios Edefarm, S.L., España). Número de lote: L001-100. Tamaño del lote: 300 L Caducidad: 02/18. Contenido: Ibuprofeno: 99.75%. Fenilefrina: 100.0%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Nurofen Day & Night Cold & Flu 200mg/5mg comprimidos-2x- (Reckitt Benckiser Healthcare, UK). Número de lote: BR371. Caducidad: 08/2017. Contenido: Ibuprofeno: 97.6%. Fenilefrina: 98.0%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 24 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 24 sujetos, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto abandonó el estudio por motivos personales antes de la dosificación del periodo 2.

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

4.2.1.6. Periodo de lavado

3 días.

4.2.1.7. Semivida

Ibuprofeno: 2-3 h.
Fenilefrina: 2.5-3 h

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de R y S ibuprofeno y fenilefrina 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).

% of QCs with >85% and <115% n.v.	<%>	<%>
% matrix lots with mean <80% or >120% n.v	<%>	<%>
Long term stability of the stock solution and working solutions (Observed change %),	- Long-Term Stability of analytes in Stock Solution at -20 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: -3.02 % - Long-Term Stability of analytes in Working Solutions at -20 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: -5.84 % - Long-Term Stability of internal standard in Stock Solution at -20 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: -1.41 % - Long-Term Stability of internal standard in Secondary Solution at -20 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: 4.04 %	
Short term stability in biological matrix at room temperature or at sample processing temperature. (Observed change %)	-Short-Term Stability of Analyte in Matrix at Room Temperature: S-IBU: Mean % change after 25 hours: 4.10 and 1.55 %	
Long term stability in biological matrix (Observed change %)	Long-Term Stability of analytes in Matrix at -20 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: 5.29 % and 1.32 % Long-Term Stability of analytes in Matrix at -80 °C: S-IBU: Mean % change after 103 days: 0.78 % and -1.28 %	
Location	Module 5.3.1.4 a, Addendum III, page 192	
Autosampler storage stability (Observed change %)	NA	
Post-preparative stability (Observed change %)	Post-Preparative Stability at Room Temperature: S-IBU: Mean % change after 178 hours: -1.66 and -3.39 %	
Freeze and thaw stability	- Freeze and Thaw Stability at -20°C: S-IBU: Mean % changes after 4 cycles: 1.58 and 1.28 % - Freeze and Thaw Stability at -80°C: S-IBU: Mean % changes after 4 cycles: 5.60 and -0.48 %	

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 de **R-ibuprofeno** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{\max}$	110.73	98.44-124.57
AUC _{0-t}	102.41	96.82-108.32

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 (ver comentarios)

N=23	Test	Referencia
$C_{\max}$ (ng/mL)	20464.84	18699.86
AUC _{0-t} (ng h/mL)	62578.29	60768.06
AUC _{0-∞} (ng h/mL)	63173.48	61561.38
$t_{\max}$ (h) mediana	1.0	2.0
$T_{1/2}$ el (h)	1.33	1.51

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

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{\max}$	113.44	103.00-124.94
AUC _{0-t}	106.64	104.01-109.34

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 (ver comentarios)

N=23	Test	Referencia
$C_{\max}$ (ng/mL)	18021.21	15941.72
AUC _{0-t} (ng h/mL)	65366.45	61261.66
AUC _{0-∞} (ng h/mL)	67577.03	64237.19
$t_{\max}$ (h) mediana	1.0	2.0
$T_{1/2}$ el (h)	2.22	2.21

Los resultados del análisis estadístico de **fenilefrina** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{\max}$	70.97	62.23-80.93
AUC _{0-t}	94.26	90.19-98.52

Los intervalos de confianza al 90% de AUC se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo, si bien no es el caso de C_{max} y, por tanto, NO demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} . Al tratarse de un dossier bibliográfico, se considera que el resultado de este estudio no dispone de importancia clínica suficiente a efectos de rechazar la similitud de la formulación test.

N=23	Test	Referencia
C_{max} (pg/mL)	642.15	960.95
AUC_{0-t} (pg h/mL)	1109.57	1201.87
$AUC_{0-\infty}$ (pg h/mL)	1217.81	1327.95
t_{max} (h) mediana	0.33	0.67
$T_{1/2}$ el (h)	3.87	4.41

4.3. Revisión de la literatura

La documentación presentada por el titular de la autorización de comercialización se considera suficiente y adecuada para demostrar un uso medicinal bien establecido, con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

El medicamento es una combinación a dosis fija de los siguientes principios activos: ibuprofeno y fenilefrina, en forma de fenilefrina hidrocloreuro.

La forma farmacéutica es: suspensión oral en sobres de 5 ml (200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina hidrocloreuro) y de 10 ml (400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina hidrocloreuro).

La indicación solicitada es: Tratamiento sintomático de la fiebre, dolor leve o moderado y congestión nasal asociados a gripe o resfriado en adultos, adolescentes y niños mayores de 7 años para la solución de 5 mL (200 mg/5 mg) y en adultos y adolescentes mayores de 12 años para la solución de 10 mL (400 mg/10 mg).

La posología propuesta es la siguiente:

- Sobres de 5 mL (200 mg ibuprofeno/5 mg fenilefrina hidrocloreuro):

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Dos (2) sobres de 5 mL que contiene 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina cada 6-8 horas. No exceder la dosis máxima de 6 sobres al día (1.200mg de Ibuprofeno+30mg de Fenilefrina). Se debe evaluar la situación clínica del paciente si empeora, los síntomas persisten, o si se requiere el medicamento durante más de 5 días.

- Población pediátrica

- Adolescentes mayores de 12 años

Dos (2) sobres de 5 mL que contiene 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina cada 6-8 horas. No exceder la dosis máxima de 6 sobres al día (1.200mg de Ibuprofeno+30mg de Fenilefrina).

- Niños de 10-12 años

Un (1) sobre de 5 mL que contiene 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina cada 4-6 horas.

No exceder la dosis máxima de 4 sobres al día (800 mg de Ibuprofeno + 20 mg de Fenilefrina).

- Niños de 7-9 años

Un (1) sobre de 5 mL que contiene 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina cada 6-8 horas. No exceder la dosis máxima de 3 sobres al día (600 mg de Ibuprofeno + 15 mg de Fenilefrina). Se debe evaluar la situación clínica del paciente pediátrico si se requiere el uso de este medicamento durante más de 3 días o si empeora.

- Sobres de 10 mL (400 mg ibuprofeno/10 mg fenilefrina hidrocloreto):

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Un (1) sobre de 10 mL que contiene 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina cada 6-8 horas. No exceder la dosis máxima de 3 sobres al día (1.200 mg de Ibuprofeno + 30 mg de Fenilefrina).

Se debe evaluar la situación clínica del paciente si empeora, los síntomas persisten, o si se requiere el medicamento durante más de 5 días.

- Población pediátrica
 - Adolescentes mayores de 12 años

Un (1) sobre de 10 mL que contiene 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina cada 6-8 horas. No exceder la dosis máxima de 3 sobres al día (1.200 mg de Ibuprofeno + 30 mg de Fenilefrina). Se debe evaluar la situación clínica del paciente si se requiere el uso de este medicamento durante más de 3 días o si empeora.

Existen numerosos medicamentos comercializados en Europa con la misma composición tanto cualitativa como cuantitativa, como Nurofen Day & Night Cold & Flu/ Nurofen Cold & Flu Relief/ Lemsip Max All Day Cold & Flu / Lemsip Max All Night Cold & Flu 200 mg +5 mg comprimidos recubiertos con película y el medicamento Grippostad con ibuprofeno 200 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, autorizado en España por procedimiento Descentralizado, así como Ibuprofeno / Fenilefrina Hidrocloreto Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral, autorizado por procedimiento nacional, con la misma concentración que los solicitados (sobres de 5 y 10 mL) en este procedimiento .

Se revisa la documentación presentada de la bibliografía relevante actualizada sobre cada uno de los principios activos. La asociación se considera justificada para la indicación propuesta y se ha utilizado durante más de 10 años en la Unión Europea.

La eficacia y seguridad de los principios activos, están bien establecidas y documentadas por su experiencia de uso. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y aunque los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación no es bioequivalente al producto de la literatura, se acepta el resultado a efectos de reconocer su similitud.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información de los medicamentos de la literatura y con los actualmente autorizados con la misma composición en principios activos.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Ibuprofeno/Fenilefrina Nutra Essential 400 mg/10 mg suspensión oral, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Ibuprofeno / Fenilefrina Nutra Essential 40 mg/ml + 1 mg/ml suspensión oral en sobres de 5 mL y 10 mL se consideran similares al medicamento de la literatura y otros medicamentos actualmente disponibles en el mercado con una experiencia de uso superior a 10 años. Por tanto, se recomienda su autorización.