

# Informe Público de Evaluación

## IBUPROFENO COMBIX 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

*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 COMBIX 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

### Principio Activo

IBUPROFENO

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/02/2025

### 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 genéricos Ibuprofeno 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Ibuprofeno 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (ibuprofeno) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Neobrufen, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Ibuprofeno 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

El medicamento IBUPROFENO COMBIX 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 400 mg de IBUPROFENO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 2400 mg.  
El medicamento se acondiciona en blísteres de PVC/PVDC-Aluminio.

### 2.1. Sustancia Activa

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

#### Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

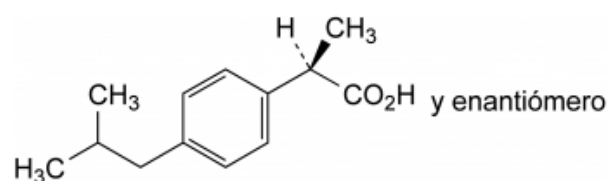
#### Nomenclatura

INN: IBUPROFENO

Número CAS: 15687-27-1

#### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 206.3 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

#### Propiedades generales

Polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros. 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, 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 os ensay/s adicional/es 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.

Página 2 de 7

## 2.2. MEDICAMENTO

### Descripción

**Forma farmacéutica:** COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

**Dosis:** 400 mg

**Aspecto:** Comprimidos recubiertos con película de color blanco, oblongos, biconvexos y ranurados en ambas caras. La longitud del comprimido es 17 mm aproximadamente y la anchura es 8 mm aproximadamente. La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

**Composición cualitativa:**

IBUPROFENO  
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CROSCARMELOSA SODICA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA 2910  
LACTOSA MONOHIDRATO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

**RECUBRIMIENTO:**

- HIPROMELOSA 2910
- PROPILENGLICOL
- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- TALCO

**Envase:** blísteres de PVC/PVDC-Aluminio.

### 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 suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

### Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

La lactosa monohidrato es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

### 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 blísteres de PVC/PVDC-Aluminio. 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: 5 años

Condiciones de almacenamiento: No conservar a temperatura superior a 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

**FMLD-IBUPROFENO600-21/EudraCT: 2013-001518-13:** Estudio de dosis única (600 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

**FMLD-IBUPROFENO600-21/EudraCT: 2013-001518-13**

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, nº 62. Madrid. Spain.

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

Ibuprofen 600 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A). Número de lote: 1007011\*. Tamaño del lote: 486.2 kg (625,000 comprimidos). Caducidad: 01/2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Neobrufen 600 mg comprimidos recubiertos con película (Abbott Laboratories, Spain). 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 36 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 horas

#### 4.3.1.8. 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).

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

<b>R-IBUPROFEN</b>				
	<b>Ratio Ibuprofen / Neobrufen®</b>	<b>lower limit</b>	<b>higher limit</b>	<b>CV%<sup>1</sup></b>
Ln ( $C_{max}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	100.45	94.97	106.25	11.32
Ln ( $AUC_{0-t}$ ) ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ) <sup>2</sup>	95.86	89.55	102.63	13.75

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  $T_{max}$ .

<b>R-ibuprofen kinetic parameters</b>		
	<b>Ibuprofen 600 mg (T)</b>	<b>Neobrufen® 600 mg (R)</b>
<b><math>AUC_{0-t}</math> (<math>\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}</math>) mean (SD)<sup>1</sup></b>	73.68 (18.12)	76.45 (17.50)
<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (<math>\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}</math>) mean (SD)<sup>2</sup></b>	74.37 (18.37)	77.14 (17.61)
<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>) mean (SD)</b>	21.60 (3.90)	21.71 (4.88)
<b><math>t_{max}</math> (h) median (min, max)<sup>3</sup></b>	1.50 [0.5-5.00]	1.63 [0.5-3.5]

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

<b>S-ibuprofen kinetic parameters</b>		
	<b>Ibuprofen 600 mg (T)</b>	<b>Neobrufen® 600 mg (R)</b>
<b><math>AUC_{0-t}</math> (<math>\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}</math>) mean (SD)<sup>1</sup></b>	82.10 (18.63)	80.50 (17.39)
<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (<math>\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}</math>) mean (SD)<sup>2</sup></b>	85.64 (21.03)	84.33 (19.94)
<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>) mean (SD)</b>	21.25 (4.18)	20.71 (3.77)
<b><math>t_{max}</math> (h) median (min, max)<sup>3</sup></b>	1.63 [0.75-5.00]	1.75 [0.5-3.5]

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  $T_{max}$ .

<b>S-IBUPROFEN</b>				
	<b>Ratio Ibuprofen / Neobrufen®</b>	<b>lower limit</b>	<b>higher limit</b>	<b>CV%<sup>1</sup></b>
Ln ( $C_{max}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	102.43	94.98	110.46	15.22
Ln ( $AUC_{0-t}$ ) ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ) <sup>2</sup>	101.79	98.11	105.60	7.43

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