

Informe Público de Evaluación

ESPIDIFEN 600 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

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⁾

ESPIDIFEN 600 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Principio Activo

IBUPROFENO ARGININA

Titular de la autorización de comercialización

ZAMBON S.A.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

12/02/2026

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 Espidifen 600 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 6 del R.D. 1345/2007 (artículo 8.3 de la Directiva 2001/83).

Espidifen 600 mg comprimidos recubiertos con película se presenta como una extensión de línea de Espidifen 600 mg granulado para solución oral (sabor albaricoque), que fue autorizado por procedimiento nacional.

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de ibuprofeno están bien caracterizadas por llevar más de 10 años autorizado en la Unión Europea. Los excipientes empleados en la formulación son convencionales, bien conocidos y ampliamente usados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Espidifen 600 mg comprimidos recubiertos con película 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

El medicamento ESPIDIFEN 600 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 600 mg de IBUPROFENO, en forma de IBUPROFENO ARGININA, como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 2400 mg.

El medicamento se acondiciona en blísteres de poliamida/aluminio/polietileno.

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.

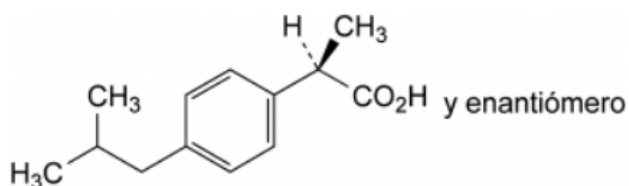
Nomenclatura

INN: IBUPROFENO

Número CAS: 15687-27-1

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 206,3 g/mol

Fórmula molecular: 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.

Presenta isomería.

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 el ensayo adicional pertinente.

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.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Dosis: 600 mg

Aspecto: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, forma ovalada y ranurados en una cara, con un tamaño de 24 x 10 mm.

Composición cualitativa:

IBUPROFENO

ARGININA

HIDROGENOCARBONATO DE SODIO

CROSPROVIDONA

ESTEARATO DE MAGNESIO

HIPROMELOSA

SACAROSA

DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)

MACROGOL 4000

Envase: blísteres de poliamida/aluminio/polietileno.

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.

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 blísteres de poliamida/aluminio/polietileno. 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: 3 años

Condiciones de almacenamiento: No requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de ibuprofeno arginina son conocidas. Como ibuprofeno arginina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental

Dado que el ibuprofeno es una sustancia activa ya comercializada y para evitar la repetición de estudios, el solicitante ha presentado una revisión bibliográfica completa de la evaluación del riesgo ambiental de este principio activo.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de una extensión de línea se pretende demostrar equivalencia terapéutica con la forma farmacéutica original mediante estudios de bioequivalencia. Se aportan estudios clínicos adicionales.

4.2. Exención de dosis adicionales

No procede ya que se solicita una única dosis.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Estudios Cinéticos

Se aportan los siguientes estudios cinéticos:

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects (Normally)	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
BA	Viano 1989	Vol. Tab-Id.: 5.3.1.2.1.-Viano 1989	Pharmacokinetic profiles Comparative bioavailability	Single-centre Open-label Randomised Crossover Single and repeated dose	IBA 600-mg granules (FZ606) Day 1: 1x 600-mg Day 2-6: 600 mg every 8 hours Day 7: 1x 600-mg p.o.	16 (enrolled) 12 (evaluable)	Healthy volunteers	Day 1: 1x 600-mg Day 2-6: 600 mg every 8 hours Day 7: 1x 600-mg	Completed; Study Report
BA	IA-US-04	Vol. Tab-Id.: 5.3.1.2.2.-IA-US-04	Comparative bioavailability Influence of food	Single-centre Open-label Randomised Crossover Single dose	IBA 200-mg tablets: 2x 200 mg 'fasted' 2x 200 mg 'fed' IB 200-mg tablets: 2x 200 mg 'fed' p.o.	18 (enrolled) 17 (eligible)	Healthy male volunteers	Single dose	Completed; Study Report
BE	7146JA0I01	Vol. Tab-Id.: 5.3.1.2.3.-7146JA0I01	Bioequivalence	Single-centre Open-label Randomised Crossover Single dose	IBA 200-mg sachets: 1x 200 mg IBA 200-mg tablets: 1x 200 mg p.o.	18 (enrolled) 18 (eligible)	Healthy volunteers	Single dose	Completed; Study Report
BA	IA-US-02	Vol. Tab-Id.: 5.3.1.2.4.-IA-US-02	Pharmacokinetic profiles Comparative bioavailability	Single-centre Open-label Randomised Crossover Single dose	IBA 200-mg sachets: 1x 200 mg IBA 200-mg tablets: 1x 200 mg IB 200-mg tablets: 1x 200 mg p.o.	27 (enrolled) 24 (eligible)	Healthy male volunteers	Single dose	Completed; Study Report

BE	Z7100J02	Vol. Tab-Id.: 5.3.1.2.5.-Z7100J02	Bioequivalence	Single-centre Open-label Randomised Crossover Single dose	IBA 600-mg film-coated tablet: 1x 600 mg IBA 600-mg oral granules sachet: 1x 600 mg	24 (enrolled) 24 (eligible)	Healthy volunteers	Single dose	Completed; Study Report
PK	IA-US-03	Vol. Tab-Id.: 5.3.5.1.1.-IA-US-03	Secondary: Pharmacokinetics PK/PD modelling (primary: efficacy)	Single-centre Placebo-controlled Randomised Double-blind Double-dummy Parallel-group Single dose	IBA 200-mg tablets: 1x 200 mg 2x 200 mg IB 200-mg tablets: 1x 200 mg 2x 200 mg p.o.	PK subset: 72 (enrolled) 61 (evaluable)	-	Single dose	Completed; Study Report

El estudio Viano 1989, es un estudio de dosis repetidas, al ser el producto en evaluación un comprimido recubierto con película de liberación inmediata, no se evalúa al no considerarse relevante para esta extensión de línea.

Los estudios A-US-04, 7146JA0I01, A-US-02, A-US-03 no se evalúan ya que afectan a la dosis de 200 mg. Al no ser el ibuprofeno una molécula altamente soluble, no se permiten extrapolaciones hacia arriba.

Estudio Z7100J02: estudio de BE de dosis única en ayunas donde se comparan los comprimidos recubiertos de 600 mg a aprobar versus 600 mg granulado para solución oral. 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**) y la guía específica para este principio activo de la EMA, el solicitante presenta entre otros estudios (ver más abajo) un estudio de bioequivalencia que se considera que es el que procede para esta dosis de 600 mg donde se compara frente a 600 mg granulado para solución oral.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio CRO-PK-22-360 (Z7100J02)

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: CROSS Research Phase I Unit, Via F.A. Giorgioli 14, CH-6864 Arzo, Switzerland

Centro analítico: Anapharm Europe, S.L.U., Encuny 22, 2nd floor, E-08038 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio en dos etapas, cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 150 mL de agua (test) y disuelto en 100 mL agua seguido de otros 50 mL (referencia)

4.3.2.3. Formulación del test

Ibuprofeno (L arginina) 600 mg comprimidos recubiertos con película (Zambon S.P.A Italia). Número de lote: 20049709. Tamaño del lote: 9861. Caducidad: MAY 2023. Contenido: 100.1%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Espidifen 600 mg (ibuprofeno como L arginina) gránulos para solución oral (Zambón S.A.U, España)). Número de lote: 788/22 (original batch 378232). Caducidad: MAY 2024. Contenido: 99%.

4.3.2.5. 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.

Diseño en dos etapas. La bioequivalencia se demostró con los resultados de la primera etapa, donde se cumple el objetivo primario del estudio y, de acuerdo con el protocolo, la segunda etapa del estudio no tuvo lugar.

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

6 días.

4.3.2.7. Semivida

No descrita en la FT.

Se describe que la eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24 horas.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de los enantiómeros R y S ibuprofenos 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se realizó solo una etapa 1. Se empleó un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Los intervalos de confianza del 94,12% de la razón de

las medias geométricas para la C_{max} y el AUC_{0-t} del S-ibuprofeno, R-ibuprofeno e ibuprofeno total se encontraban dentro de los límites de aceptación del 80,00% al 125,00%.

Se observan diferencias entre los valores de las medianas de T_{max} de los productos de prueba y de referencia. No se consideran clínicamente relevantes.

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

S(+)-ibuprofeno

Table 11.1.1.2 Main S(+)-ibuprofen plasma PK parameters after single oral administration of Test and Reference products. N=24

PK parameter	Test	Reference
C_{max} (ng/mL)	34086.644±6716.221	35144.433±9775.391
AUC_{0-t} (ng/mL×h)	102842.339±33387.629	99622.556±36242.171
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	108850.458±38160.629	105193.591±40990.400
t_{max} (h)	0.500 (0.38–0.83)	0.330 (0.17–0.67)
$t_{1/2}$ (h)	2.855±0.522	2.841±0.572

Source: Table 14.2.2.1; Values are arithmetic means ± SD, except for t_{max} : median (min-max); Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solution

Table 11.1.1.3 S(+)-ibuprofen – Bioequivalence test results. N=24

S(+)-ibuprofen		Geometric mean ratio	
Treatment comparison	Parameter	PE%	94.12% CI
Test vs. Reference	C_{max}	98.16%	93.29 – 103.29%
	AUC_{0-t}	104.21%	101.07 – 107.45%

Source: Table 14.2.3.1; PE: Point estimate, calculated as ratio of geometric means; Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solutions

R(-)-ibuprofeno

Table 11.1.2.2 Main R(-)-ibuprofen plasma PK parameters after single oral administration of Test and Reference products. N=24

PK parameter	Test	Reference
C_{max} (ng/mL)	34835.415±7230.013	36966.352±9314.980
AUC_{0-t} (ng/mL×h)	80802.605±17567.567	74224.077±16260.429
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	82141.029±17879.621	75411.630±16529.971
t_{max} (h)	0.500 (0.33–0.83)	0.330 (0.17–0.5)
$t_{1/2}$ (h)	1.891±0.447	1.945±0.434

Source: Table 14.2.2.2; Values are arithmetic means ± SD, except for t_{max} : median (min-max); Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solution

Table 11.1.2.3 R(-)-ibuprofen – Bioequivalence test results. N=24

R(-)-ibuprofen		Geometric mean ratio	
Treatment comparison	Parameter	PE%	94.12% CI
Test vs. Reference	C_{max}	94.76%	87.77 – 102.31%
	AUC_{0-t}	108.73%	102.79 – 115.02%

Source: Table 14.2.3.2; PE: Point estimate, calculated as ratio of geometric means; Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solutions

Ibuprofeno total:**Table 11.1.3.2 Main total ibuprofen plasma PK parameters after single oral administration of Test and Reference products. N=24**

PK parameter	Test	Reference
C_{max} (ng/mL)	68665.063±13087.657	71829.893±18967.253
AUC_{0-t} (ng/mL×h)	183738.260±45585.210	173953.530±49455.325
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	190407.798±50570.554	180080.540±54177.849
t_{max} (h)	0.500 (0.38–0.83)	0.330 (0.17–0.50)
$t_{1/2}$ (h)	2.429±0.500	2.453±0.493

Source: Table 14.2.2.3; Values are arithmetic means ± SD, except for t_{max} : median (min-max); Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solution

Table 11.1.3.3 Total ibuprofen – Bioequivalence test results. N=24

Total ibuprofen		Geometric mean ratio	
Treatment comparison	Parameter	PE%	94.12% CI
Test vs. Reference	C_{max}	96.60%	90.73 – 102.84%
	AUC_{0-t}	106.34%	102.68 – 110.13%

Source: Table 14.2.3.3; PE: Point estimate, calculated as ratio of geometric means; Test: Ibuprofen arginine 600 mg film-coated tablet; Reference: Espidifen® 600 mg granules for oral solutions

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo ibuprofeno arginina 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 aproximadamente bioequivalente al producto de referencia.

Las diferencias esperables, debidas a la diferente formulación, en las medianas de T_{max} a pesar de ser clínicamente relevantes en referencia al inicio de acción respecto de la solución oral, mantienen las propiedades esenciales PK del principio activo respecto a otras formulaciones de ibuprofeno ácido y la merma relativa resulta negligible en general respecto a éstas.

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 Espidifen 600 mg comprimidos recubiertos con película, están suficientemente demostradas. El medicamento Espidifen 600 mg comprimidos recubiertos con película no es completamente bioequivalente con el medicamento de referencia, lo que es atribuible a la diferente forma farmacéutica; sin embargo se mantiene el balance general beneficio/riesgo con un leve retraso en la absorción del principio activo debido a la nueva formulación. Por tanto, se recomienda su autorización.